



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
Departamento de Medicina

***“INFLUENCIA DE UN PATRÓN DE DIETA
SALUDABLE EN LA RESPUESTA LIPÉMICA
POSTPRANDIAL EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
ESTABLECIDA”***

Trabajo presentado por Beatriz Gómez Marín, licenciada en Medicina, para
optar al grado de Doctor.

Programa de doctorado en Biomedicina.

Línea de Nutrigenómica: Interacción genes-ambiente.

Fdo.: Beatriz Gómez Marín

Córdoba, a 30 de Septiembre de 2018

TITULO: *Influencia de un patrón de dieta saludable en la respuesta lipémica postprandial en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida*

AUTOR: *Beatriz Gómez Marín*

© Edita: UCOPress. 2019
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>
ucopress@uco.es



TÍTULO DE LA TESIS: INFLUENCIA DE UN PATRÓN DE DIETA SALUDABLE EN LA RESPUESTA LIPÉMICA POSTPRANDIAL DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA.

DOCTORANDO: BEATRIZ GÓMEZ MARÍN.

INFORME RAZONADO DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS:

D. PABLO PÉREZ MARTÍNEZ y D. JOSÉ LÓPEZ MIRANDA, CATEDRÁTICOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA,

HACEN CONSTAR:

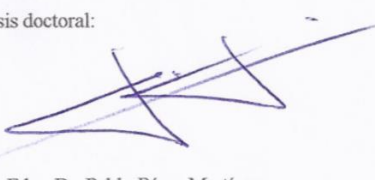
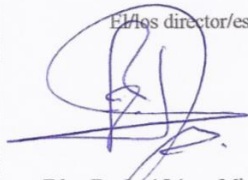
Que el trabajo titulado “Influencia de un patrón de dieta saludable en la respuesta lipémica postprandial de los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida”, ha sido realizado por Dña. Beatriz Gómez Marín, bajo nuestra dirección, dentro del Programa de Doctorado en Biomedicina, en el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), dentro del grupo GC9: Nutrigenómica. Síndrome Metabólico. Este trabajo ha conseguido un nivel científico de suficiente relevancia como demuestra la aceptación a la publicación de un artículo en la revista internacional *The American Journal of Clinical Nutrition* 2018, en prensa, con un índice de impacto de 6.926 y en el primer decil de su categoría. Durante la realización de su programa de Doctorado ha obtenido el 2º premio a la mejor comunicación oral en el congreso de la Sociedad Andaluza de Hipertensión y Riesgo Vascular de 2015; 2º premio Mención Especial en el congreso nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis de 2016 y premio Mención Especial en el congreso nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis de 2017.

A nuestro juicio, reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctor.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

En Córdoba, a 30 de SEPTIEMBRE de 2018

El/los director/es de la tesis doctoral:



Fdo.: Dr. José López Miranda Fdo.: Dr. Pablo Pérez Martínez

Dedicatoria

A Francisco, mi todo, quien da sentido a mi vida.

A mi pequeño Rafael, por llenarme de alegría cada día.

A mis padres y mi hermana, por quererme tal y como soy.

A Rafi Ble, humilde, buena y generosa, porque fue mi segunda madre.

A mi tita Rosa, siempre alegre y luchadora, por ser ejemplo de madre coraje.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral que ahora concluye, ha requerido de gran esfuerzo y dedicación no sólo por parte de su autora y sus directores de tesis, sino por muchas personas que han contribuido desde el inicio para que este gran proyecto personal se haya hecho realidad. Me siento muy agradecida con cada una de las personas que han confiado en mí para lograr esta meta y que han dedicado parte de su tiempo de forma desinteresada en la elaboración y revisión de esta tesis doctoral.

En primer lugar, agradecer a mis directores de tesis, el **Dr. José López Miranda** y el **Dr. Pablo Pérez Martínez**, su confianza en mí y su ayuda incondicional en la dirección de esta tesis doctoral.

Al **Dr. Francisco Pérez Jiménez**, ejemplo inalcanzable de sabiduría en el ámbito de la medicina y defensor del conocimiento científico como base del ejercicio de la profesión médica. Gracias por transmitirnos la importancia de la investigación como uno de los pilares fundamentales para ser un buen médico internista.

Al **Dr. José López Miranda**, ejemplo del trabajo incesante y dedicación a la medicina y la investigación. Por enseñarme que un “buen jefe” también puede ser buen docente. Gracias por apoyarme, animarme a investigar y guiarme cada día en la práctica médica, aprendiendo de mis propios errores. Por ti hoy sé que no hay meta inalcanzable y que el esfuerzo y la dedicación están antes que el éxito.

Especial agradecimiento al **Dr. Pablo Pérez Martínez** que ha sabido instruirme en el ámbito de la investigación clínica, porque desde el principio me ha guiado y orientado en este arduo trabajo. Gracias por todo el tiempo que me has dedicado, por tu paciencia, por tu confianza en mí, porque sin tu ayuda esto no hubiera sido posible. Porque gracias a ti hoy sé que para alcanzar tus metas se necesita trabajo, disciplina y dedicación.

Gracias al **Dr. Francisco Gómez Delgado** y al **Dr. Juan Francisco Alcalá Díaz**, por todo su apoyo, porque cuando más falta me hacía han estado ahí, ayudando en todo lo necesario para la revisión estadística de este trabajo científico y que finalmente pudiera ser publicado.

Agradecer igualmente a la **Dra. Ana León Acuña**, siempre dispuesta a ayudarme en la recogida y análisis de datos, por estar siempre disponible sin importar día ni hora. Gracias a ella superé mis primeras dudas y temores estadísticos.

A **Francisco**, gracias por estar siempre a mi lado, por enseñarme que el amor debe basarse en el respeto y la verdad, por animarme a luchar cada día y guiarme en este devenir que es la vida. A **Rafael**, mi ilusión de cada día, por ser un regalo que ha llenado mi vida de alegría. A **mis padres y mi hermana**, gracias por quererme y apoyarme siempre. Porque ellos me han enseñado a esforzarme y trabajar por un sueño, y a que la humildad y la empatía deben estar siempre presentes en mi quehacer como médico. Especial agradecimiento a mi madre, por cuidar a mi bebé mientras yo escribo estas líneas. Al resto de mi **familia**, los que están y los que se han marchado demasiado pronto, porque cada uno de ellos forma parte de mi vida.

Agradecer también a **mis compañeros del Servicio de Medicina Interna**, porque de todos y cada uno de ellos he aprendido algo en mi aprendizaje como médico.

Gracias a los **pacientes** y los **participantes de ensayos clínicos**, por permitir que la investigación sea posible y que progrese cada día.

INDICE

I. RESUMEN.....	13
II. INTRODUCCIÓN.....	19
1. DIABETES MELLITUS.....	21
1.1 Definición de la diabetes mellitus.....	21
1.2 Historia de la diabetes mellitus.....	21
1.3 Clasificación de la diabetes.....	24
1.4 Patogenia de la diabetes mellitus.....	27
1.4.1 Diabetes gestacional.....	27
1.4.2 Diabetes mellitus tipo 1.....	27
1.4.3 Diabetes mellitus tipo 2.....	29
1.5 Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.....	30
1.5.1 Predisposición genética.....	31
1.5.2 Resistencia a la insulina.....	31
1.5.3 Insulinorresistencia hepática.....	33
1.5.4 Insulinorresistencia muscular.....	34
1.5.5 Daño de la célula beta y defecto en la secreción de insulina.....	35
1.5.6 Otros factores implicados	38
1.6 Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2.....	39
1.7 Criterios diagnósticos de diabetes.....	43
1.7.1 Diagnóstico clínico de diabetes.....	44
1.7.2 Evolución histórica de criterios diagnósticos de diabetes 1985.....	45
1.7.3 Criterios modificados en el año 1997.....	46
1.7.4 Criterios modificados en el año 2003.....	47
1.7.5 Criterios diagnósticos actuales.....	47

1.8 Complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes mellitus.....	49
1.8.1 Retinopatía diabética.....	50
1.8.2 Nefropatía diabética.....	50
1.8.3 Neuropatía diabética.....	51
1.8.4 Cardiopatía isquémica y miocardiopatía diabética.....	52
1.8.5 Enfermedad cerebrovascular.....	53
1.8.6 Enfermedad arterial periférica.....	53
1.9 Criterios para el cribado de diabetes y prediabetes en pacientes asintomáticos.....	56
1.10 Factores de riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.....	57
1.10.1 Factores de riesgo no modificables.....	58
1.10.2 Hiperglucemia.....	58
1.10.3 Dislipemia aterogénica.....	59
1.10.4 Hipertensión arterial.....	60
1.10.5 Patrones dietéticos.....	61
1.10.6 Sobrepeso y obesidad.....	62
1.10.7 Tabaquismo.....	63
1.10.8 Sedentarismo.....	64
1.11 Diabetes y enfermedad cardiovascular.....	64
1.12 Controversia de la diabetes como equivalente coronario.....	68
1.13 Diferencias de género en el abordaje de la enfermedad cardiovascular de los pacientes diabéticos.....	69
2 LIPEMIA POSTPRANDIAL.....	70
2.1 Definición.....	70
2.2 Metabolismo de quilomicrones, VLDL y remanentes.....	72
2.3 Importancia de los niveles postprandiales de triglicéridos, triglicéridos vehiculizados en las lipoproteínas ricas en triglicéridos y colesterol en los remanentes.....	73

2.4 Factores moduladores de la lipemia postprandial.....	78
2.4.1 Factores fisiológicos.....	78
2.4.1.1 Edad.....	78
2.4.1.2 Género.....	79
2.4.2 Factores genéticos.....	80
2.4.2.1 Grupos étnicos.....	80
2.4.2.2 Polimorfismos genéticos.....	80
2.4.3 Factores ambientales.....	81
2.4.3.1 Ejercicio físico.....	81
2.4.3.2 Tabaco.....	82
2.4.3.3 Alcohol.....	82
2.4.4 Condiciones patológicas.....	82
2.4.4.1 Resistencia a la insulina.....	82
2.4.4.2 Hipertrigliceridemia.....	83
2.4.4.3 Obesidad.....	83
2.4.4.4 Enfermedad cardiovascular.....	84
2.4.4.5 Virus de la Inmunodeficiencia Humana.....	84
2.5 Lipemia postprandial y diabetes mellitus tipo 2.....	84
2.6 Lipemia postprandial y riesgo cardiovascular.....	86
III. HIPÓTESIS.....	89
IV. OBJETIVOS.....	93
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	97
1. Diseño del estudio	99
2. Población de estudio	100
3. Aleatorización.....	103
4. Intervención dietética.....	103

4.1. Generalidades.....	103
4.2. Descripción de los modelos dietéticos.....	105
5. Determinaciones analíticas y bioquímicas.....	105
6. Estudio postprandial. Test de sobrecarga oral grasa.....	106
7. Análisis estadístico.....	107
8. Métodos de obtención bibliográfica.....	108
VI. RESULTADOS.....	111
1. Características basales de los pacientes.....	113
2. Evaluación de la respuesta lipémica postprandial.....	116
VII. DISCUSIÓN.....	125
VIII. CONCLUSIONES.....	137
IX. ABREVIATURAS.....	141
X. BIBLIOGRAFÍA.....	149

I. RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCTION: Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) have an elevated postprandial lipemia (PPL) that has been associated with increased cardiovascular risk.

OBJECTIVES: To analyze whether the long-term consumption of two healthy dietary patterns is associated with an improvement of PPL and remnant cholesterol (RC) concentrations in patients with DM2.

MATERIALS AND METHODS: We selected patients from the CORDIOPREV study who underwent oral fat load tests (FLT) at baseline and the three years follow up (241 patients with DM2 and 316 patients without diabetes). Subjects were randomized to either a Mediterranean diet rich in olive oil (MedDiet) [35% of calories from fat (22% MUFA) and 50% from carbohydrates] or a low-fat diet (LF diet) [<30% fat (12-14 % MUFA) and 55% of calories from carbohydrates]. Lipids were measured in serial bloods drawn at 0, 1, 2, 3 and 4 hours after the FLT.

RESULTS: After three years of dietary intervention, patients with DM2 had an improvement in their PPL measured as the postprandial triglycerides (TG) ($P < 0.0001$), the TG AUC ($P = 0.001$), and the triglyceride-rich lipoproteins (TRLs-TG; $P = 0.001$), compared with baseline. Subgroup analysis, based on the type of dietary intervention, revealed that those DM2 patients randomized to the MedDiet presented a reduction of the TG AUC of 17.3% compared with baseline ($P = 0.003$). However, no differences for DM2 patients randomized to the LF diet ($P > 0.05$) or in patients without DM2 ($P > 0.05$) regardless of the dietary intervention. Additionally, the MedDiet induced a significant improvement of the RC AUC in patients with DM2 ($P = 0.04$). However, there was no significant improvement on those following the LF diet.

CONCLUSIONS: Our findings demonstrate that the long-term consumption of a MedDiet rich in olive oil improves the PPL and RC concentrations mainly in patients with DM2.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen una lipemia postprandial (PPL) exagerada que se ha asociado con un aumento del riesgo cardiovascular.

OBJETIVOS: Analizar si el consumo a largo plazo de dos patrones de dieta saludables se asocia con una mejora en la respuesta lipémica postprandial y en los niveles plasmáticos de colesterol en los remanentes (RC) en pacientes con DM2.

POBLACIÓN, DISEÑO Y METODOLOGÍA: Seleccionamos aquellos pacientes del estudio CORDIOPREV a los que se le realizó un test de sobrecarga oral grasa (FLT) al inicio y a los tres años de seguimiento (241 pacientes con DM2 y 316 pacientes no diabéticos). Todos ellos se aleatorizaron a una dieta mediterránea rica en aceite de oliva (DMed) [35% de calorías de grasa (22% MUFA) y 50% de carbohidratos] o una dieta baja en grasa (BG) [<30% de grasa (12 -14% de MUFA) y el 55% de carbohidratos]. Tras realizar una FLT se determinaron las fracciones lipídicas en plasma de forma seriada a las 0, 1, 2, 3 y 4 horas.

RESULTADOS: A los tres años de la intervención dietética, los pacientes con DM2 experimentaron una mejoría en su PPL medida como los triglicéridos (TG) postprandiales ($P < 0.0001$), el AUC de TG ($P = 0.001$) y los TG vehiculizados en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRLs-TG; $P = 0.001$), en comparación con el basal. El análisis de subgrupos, basado en el tipo de intervención dietética, reveló que aquellos pacientes con DM2 asignados al azar a la DMed presentaron una reducción del AUC de TG del 17,3% en comparación con el valor inicial ($P = 0.003$). Sin embargo, no hubo diferencias en el subgrupo de pacientes con DM2 que siguieron la dieta baja en grasa ($P > 0.05$) ni en los pacientes no diabéticos ($P > 0.05$), independientemente de la

intervención dietética. Además, la DMed indujo una mejora significativa del AUC del RC en pacientes con DM2 ($P = 0.04$). Sin embargo, no hubo una mejoría significativa en aquellos que siguieron la dieta baja en grasa.

CONCLUSIONES: Nuestros hallazgos demuestran que el consumo crónico de la DMed rica en aceite de oliva modula favorablemente las concentraciones de PPL y RC principalmente en pacientes con DM2.

II. INTRODUCCIÓN

1. DIABETES MELLITUS

1.1. Definición de diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña en mayor o menor medida de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Aunque el origen y la etiología de la DM pueden ser muy diversos, son comunes las alteraciones en la secreción o sensibilidad a la acción de la insulina o incluso de ambas en algún momento de su historia natural.

En la mayoría de los casos, se realiza el diagnóstico de DM mediante una analítica simple de rutina en sujetos asintomáticos. En otras ocasiones, el diagnóstico se objetiva en sujetos con cifras de glucemia elevadas y síntomas floridos de la enfermedad como son la poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso (1). La DM supone un importante problema de salud pública, dado que afecta a un elevado número de personas, su cronicidad, posibles complicaciones a largo plazo, así como las comorbilidades que suelen acompañarla.

1.2. Historia de la diabetes mellitus

La palabra diabetes etimológicamente proviene del griego “*atravesar o fluir a través*” y mellitus del latín “*dulce como la miel*”. En el manuscrito descubierto por Ebers (papiro de Ebers) en Egipto en el siglo XV a.n.e se describen síntomas que parecen corresponder a la diabetes. Está considerado la primera referencia histórica de esta enfermedad, ya que en él se establecen remedios para combatir el exceso de azúcar y dietas para tratar la enfermedad.

Fue en el siglo I cuando un médico griego residente en Roma, Areteo de Capadocia, acuñó por primera vez el término de diabetes, que en griego significa sifón, haciendo referencia a la exagerada emisión de orina como síntoma de esta enfermedad. En este mismo siglo, Celso describe los síntomas de poliuria y polidipsia que caracterizan al estado de diabetes, siendo el primero en recomendar el ejercicio físico como medida terapéutica. Posteriormente, en el siglo II, Galeno divulga que la DM se debe a una incapacidad del riñón para retener agua, teoría que se mantiene hasta el siglo XVII cuando Thomas Willis describe el sabor dulce de la orina de los pacientes diabéticos, siendo ésta la primera referencia en la literatura occidental. Willis escribió que “antiguamente esta enfermedad era bastante rara, pero en nuestros días, la buena vida y la afición por el vino hacen que encontremos casos a menudo”.

En 1775, un médico inglés, Mathew Dobson, identificó la presencia de glucosa en la orina, observación que fue publicada en “London Medical Journal” en 1788, concluyendo que la pérdida de peso y fuerza en los diabéticos se debía a un déficit nutricional por pérdidas urinarias. Años más tarde, otro médico inglés, John Rollo, publicó sus observaciones sobre dos casos diabéticos en los que describía síntomas de la diabetes, entre ellos, el olor a acetona (que confundió con olor a manzana). Fue el primero en acuñar el término de diabetes mellitus.

Gracias al surgimiento de una medicina experimental, a lo largo del siglo XIX se consiguieron grandes avances en medicina, como los obtenidos en la historia de la diabetes. En la segunda mitad del siglo XIX, el clínico francés Bouchardat señaló la importancia de la obesidad y la vida sedentaria en el origen de la diabetes, recomendando una dieta de bajo valor calórico y con restricción de hidratos de carbono como tratamiento fundamental de la diabetes. Otro hito importante fue el establecimiento de la función del hígado en la glucogénesis, descrita por el fisiólogo francés Claude Bernard en 1857. Éste observó que la glucosa excretada por la orina

de los pacientes diabéticos había estado almacenada previamente en el hígado en forma de glucógeno.

Posteriormente, en 1869, Paul Langerhans publica su tesis doctoral sobre la histología del páncreas, describiendo unos racimos de células agrupadas en islotes independientes del resto de la glándula, sin tratar de averiguar la función de éstas. Años más tarde, en 1889, los experimentos realizados en Austria por dos cirujanos, Josef Von Mering y Oskar Minkowski, permitieron esclarecer el papel del páncreas en la patogénesis de la diabetes tras observar que al realizar una pancreatectomía en un perro, éste desarrollaba síntomas severos de diabetes. Minkowski observó además hiperglucemia y glucosuria. Por lo tanto, el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa en sangre, ya que era responsable de la síntesis de una sustancia cuya ausencia provocaba la aparición de diabetes.

En 1893, un médico belga, Edouard Laguesse, sugirió que los “islotes de Langerhans” constituían la parte endocrina del páncreas. Su hipótesis que fue continuada por Jean de Meyer, quien denominó “insulina” a la sustancia procedente de dichos islotes.

Hubo que esperar hasta 1921 cuando dos jóvenes canadienses, Banting y Best, consiguen aislar la insulina y demuestran su efecto hipoglucemiante y que dicha sustancia es sintetizada por la célula beta del páncreas, localizada en los islotes de Langerhans. El uso clínico de la insulina no tiene lugar hasta un año más tarde, en 1922 por Leonard Thomson. Posteriormente, en 1955, se comercializaron por primera vez los hipoglucemiantes orales (tolbutamida y carbutamida) (2).

1.3. Clasificación de la diabetes

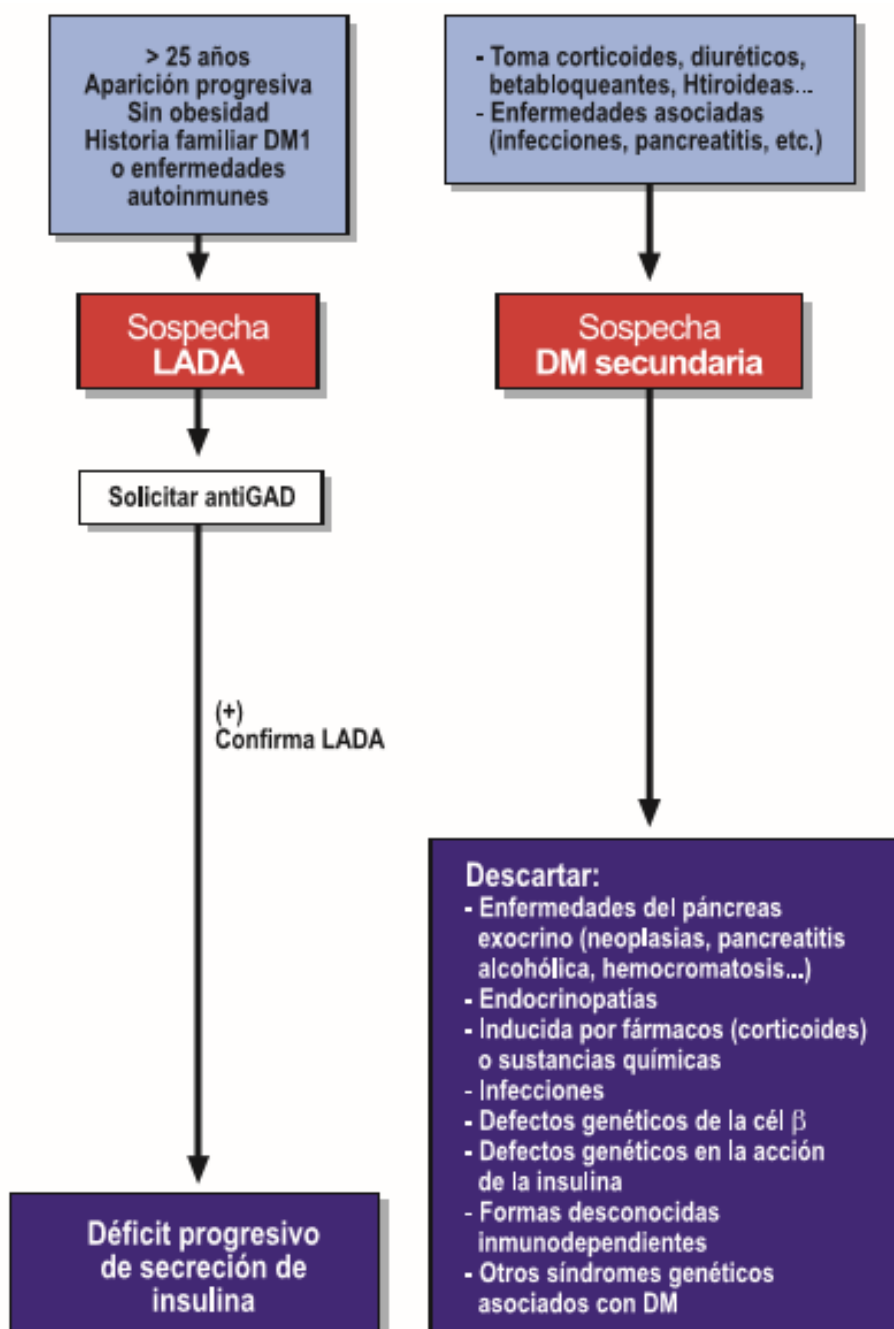
Actualmente han desaparecido los términos de DM insulino dependiente y no insulino dependiente dado que inducen a error o confusión, manteniéndose los términos de DM tipo 1 y 2. La última guía de actualización de la American Diabetes Association (ADA) mantiene la clasificación etiológica de la diabetes en cuatro tipos de diabetes mellitus (3):

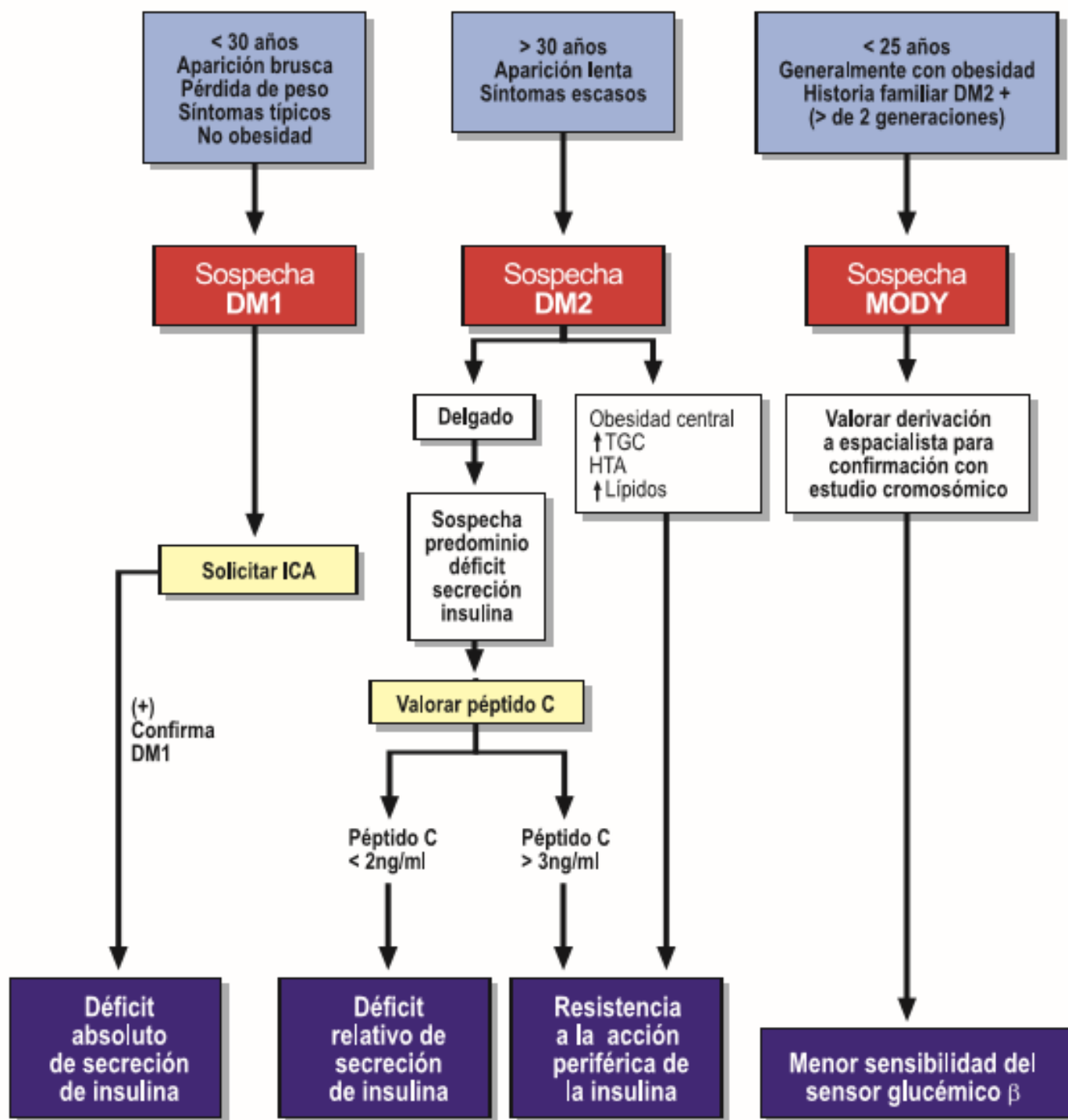
- Diabetes tipo 1: secundaria a la destrucción de células beta, generalmente con déficit absoluto de insulina.
- Diabetes tipo 2: secundaria al defecto progresivo en la secreción de insulina, sobre una base de insulinoresistencia.
- Diabetes gestacional: diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, sin ser previamente diabética antes de la gestación.
- Otros tipos específicos de diabetes: diabetes por defectos genéticos de la función de la célula beta (diabetes tipo MODY), por defectos genéticos en la acción de la insulina (leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófica), enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística, pancreatitis, neoplasias pancreáticas, pancreatectomía, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa), endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitoma, hipertiroidismo, etc), infecciones (rubéola congénita, CMV), diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas (glucocorticoides, tratamiento antirretroviral, tiazidas, ácido nicotínico, hormona tiroidea, agonistas beta-adrenérgicos, etc) y formas de diabetes infrecuentes inmunomediadas (síndrome del “hombre rígido”, anticuerpos antireceptor de insulina).

La asignación de un paciente a uno u otro grupo puede depender de diversas circunstancias en las que se produce el diagnóstico, como son la precocidad del

mismo, el nivel de hiperglucemia inicial y/o la presencia de otros tratamientos o patologías concomitantes.

Por otro lado, para un mejor abordaje práctico a la hora de decidir el tratamiento óptimo de cada paciente, puede ser útil la clasificación fisiopatológica de los diferentes tipos de diabetes como la propuesta de la red del Grupo para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (REDGEDAPS), que se muestra en las siguientes figuras (**Figuras 1A y 1B**).





Figuras 1A y 1B: clasificación fisiopatológica de la diabetes propuesta por la red del Grupo para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (REDGEDAPS). Elaborado por: Franch Nadal, J.

1.4.Patogenia de la diabetes mellitus

1.4.1. Diabetes gestacional

La diabetes gestacional es aquella forma de diabetes que se diagnostica por primera vez durante el embarazo, produciéndose en el 2-6% de las embarazadas. Suele presentarse en mujeres en las que la función pancreática es insuficiente para compensar la RI propia del embarazo. Durante la gestación, la placenta secreta diversas hormonas diabetógenas (hormona del crecimiento, hormona liberadora de corticotropina, lactógeno placentario y progesterona) responsables de la RI. El test O'Sullivan (prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr) es la prueba de detección para la diabetes gestacional que suele realizarse en las 24-28 semanas de gestación.

Las principales complicaciones de la diabetes gestacional son el desarrollo de preeclampsia y la macrosomía fetal, lo que aumenta los partos por cesárea y la morbilidad perinatal. A pesar de que la diabetes gestacional suele resolverse tras el parto, aumenta el riesgo de desarrollo de futura diabetes (DM1 y DM2) y enfermedad cardiovascular.

1.4.2. Diabetes mellitus tipo 1

La patogenia de la diabetes tipo 1 difiere de la diabetes tipo 2. La diabetes tipo 1 ocurre como consecuencia de la destrucción autoinmune de las células beta de los islotes de Langerhans responsables de la producción de insulina (4), mientras que en la DM2 son la insulinoresistencia y la disminución de la liberación de la insulina (causa no autoinmune) las causales del proceso.

La DM1 sucede en personas genéticamente susceptibles, desencadenada probablemente por uno o más factores ambientales como son: influencias perinatales o durante el embarazo, infecciones virales particularmente por enterovirus,

exposición a leche de vaca a edad temprana, obesidad, déficit de vitamina D, cereales, etc, algunos de ellos no completamente demostrados. Existe asociación familiar y se ha demostrado su asociación con algunos genes del sistema HLA ejemplo DR 2, DR 3, DR 4, B8 y B15 (5, 6). Por lo tanto, estos pacientes presentarán marcadores genéticos desde el nacimiento, estando durante un periodo de tiempo asintomáticos y euglucémicos, detectándose posteriormente marcadores inmunes (cuando se inicia el proceso autoinmune) y metabólicos (cuando se origina suficiente daño en la célula beta pancreática) antes de la aparición de hiperglucemia (7). Los estudios realizados en familiares de primer grado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 dejan claro que la presencia de forma persistente de dos o más autoanticuerpos es un predictor casi seguro de la presencia de hiperglucemia y diabetes. La velocidad de progresión depende tanto del número, como de la especificidad y título de dichos anticuerpos (8).

Se presenta con mayor frecuencia en la infancia, pero una cuarta parte se diagnostican en adultos. Generalmente son sujetos menores de 30 años que debutan de forma brusca con clínica cardinal, a menudo debutando con cetoacidosis diabética. Requiere de forma imprescindible y vital insulina como tratamiento.

Mecanismos de autoinmunidad:

- **Insulinitis:** en diabéticos de reciente comienzo se ha objetivado reacción inflamatoria adyacente a la célula beta, mientras que los diabéticos de larga evolución presentan destrucción casi absoluta de células beta en los islotes pancreáticos.
- **Autoanticuerpos:** los autoanticuerpos contra las células del islote (ACI) se han identificado en el 85% de los pacientes con DM1 de recién diagnóstico y en sujetos prediabéticos (4). El 50% de éstos son Ac antiinsulina en los diabéticos al inicio. Estos anticuerpos manifiestan la existencia de una base autoinmune y son considerados como un marcador de riesgo de desarrollar diabetes en el

resto de familiares. Aunque todo apunta a que la insulina es el principal autoantígeno, hay otros autoantígenos que pueden jugar un papel importante en el inicio o progresión del proceso autoinmune que lesiona los islotes, como son: descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la proteína 2 asociada al insulino (IA-2), el transportador de zinc ZnT8, etc (4, 9).

Se pueden identificar tres etapas diferentes de la diabetes tipo 1, tal y como se muestran en la **Tabla 1** (10):

	ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3
Características	<ul style="list-style-type: none"> - Autoinmunidad - Normoglucemia - Presintomático 	<ul style="list-style-type: none"> - Autoinmunidad - Disglucemia - Presintomático 	<ul style="list-style-type: none"> -Hiperglucemia de nuevo inicio - Sintomático
Criterios diagnósticos	<ul style="list-style-type: none"> -Múltiples autoanticuerpos - No IGT ni IFG 	<ul style="list-style-type: none"> - Múltiples autoanticuerpos - Disglucemia: \geqIFG y/o IGT - FPG 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L) - 2-h PG 140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L) - HbA1c 5.7-6.4% (39-47 mmol/mol) o incremento \geq10% en HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas clínicos -Diabetes por los criterios estándar

1.4.3. Diabetes mellitus tipo 2

La DM2 se caracteriza por hiperglucemia, deterioro relativo en la secreción de insulina e insulinoresistencia (RI). En varios estudios se ha evaluado la importancia

de la insulinoresistencia y la alteración relativa en la secreción de insulina en la patogénesis de la DM2 (11-13). A diferencia de la DM1, la DM2 suele tener un inicio insidioso, en personas mayores de 40 años, habitualmente con sobrepeso u obesidad. No suelen presentar cetosis. En ocasiones pueden requerir de insulina para controlar la glucemia, cuando no se consigue un control óptimo con medidas higiénico-dietéticas y antidiabéticos orales. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la DM2, que se desarrollarán en el siguiente apartado, incluyen la predisposición genética, la insulinoresistencia, el defecto en la secreción de insulina por daño a nivel de la célula beta y factores exógenos como la dieta inadecuada, la obesidad y el sedentarismo.

1.5.Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

Cada paciente con DM2 puede presentar diversos grados de insulinoresistencia y de déficit de insulina por deterioro de la célula β pancreática. En respuesta a la RI, se produce una mayor cantidad de insulina (hiperinsulinismo) para intentar contrarrestar esa RI y mantener normales los niveles de glucemia. Tras esta hiperinsulinemia compensatoria, la célula β pancreática pierde su capacidad de producción de insulina, produciéndose un déficit relativo de ésta. Esto conlleva el aumento de los niveles de glucemia, inicialmente durante el estado postprandial y, posteriormente, en ayunas, realizándose el diagnóstico de DM2. Por lo tanto, para el desarrollo de DM2 se requiere un deterioro de la célula β pancreática, además de cierto grado de RI.

La DM2 suele acompañarse de otras patologías como son la hipertensión arterial (HTA) y dislipemia (concentraciones altas de LDL y bajas de HDL) que aumentan el riesgo cardiovascular. En la génesis de estas patologías puede jugar un papel fundamental la hiperinsulinemia ocurrida en respuesta a dicha insulinoresistencia

que presentan los pacientes con DM2. Además, la DM2 se considera un estado de hipercoagulabilidad, en la que se ha detectado un incremento en los niveles de fibrinógeno, tromboxano A2 y haptoglobina, lo que produce un aumentando de la adhesividad y agregabilidad plaquetaria (14).

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la DM2 se detallan a continuación.

1.5.1. Predisposición genética

En la DM2 se produce una interacción compleja entre muchos genes y factores ambientales (dieta, sobrepeso y sedentarismo). Las causas monogénicas representan solo una pequeña parte de los casos y los polimorfismos heredados usualmente solo contribuyen con pequeños grados de riesgo o protección frente a la diabetes. El mayor riesgo genético se debe a la herencia poligénica. Se han implicado alteraciones genéticas en el gen de la insulina así como determinadas alteraciones en los cromosomas 7 (mutaciones en el gen de la glucoquinasa: MODY2), 12 (mutaciones en los genes de los factores nucleares de los hepatocitos 1-alfa: MODY3) y 20 (mutaciones en los genes de los factores nucleares de los hepatocitos 4-alfa: MODY1) (15-17). El riesgo de desarrollar DM2 es de 5-10 veces mayor en pacientes con antecedentes familiares de primer grado, en comparación con sujetos con la misma edad y peso sin antecedentes familiares. De hecho, en gemelos homocigotos, existe un 90% de probabilidad de que un gemelo presente DM2 estando el otro gemelo afecto (18).

1.5.2. Resistencia a la insulina

La RI es un fenómeno fisiopatológico en el cual no se consigue una disminución adecuada de los niveles de glucemia para una concentración determinada de insulina. En la DM2 hay una disminución en la absorción de glucosa por los tejidos mediada

por insulina. La RI puede ser el mejor predictor para la DM2. Con la edad, el aumento de peso y la RI puede, en sujetos susceptibles genéticamente, desenmascarar un defecto en la secreción de insulina que previamente no se hubiera manifestado.

Actualmente existen evidencias de que la RI presenta una estrecha relación con la obesidad, ya que todo paciente obeso debería presentar RI, excepto los “obesos metabólicamente sanos”. Este concepto de “obesos metabólicamente sanos” hace referencia a aquellos individuos que, aunque tienen un IMC mayor de 30 kg/m², no tienen resistencia a la insulina ni ningún otro factor de riesgo añadido y que realizan ejercicio con asiduidad (19). Según Blüher, el obeso sano (insulinosensible) es capaz de acumular el exceso de grasa a nivel del tejido adiposo subcutáneo, expandiéndose éste según se requiere. Sin embargo, el obeso patológico (insulinorresistente) presenta una acumulación de grasa en otros lugares del organismo, debido a la insuficiente expansión de los depósitos de grasa subcutáneos (20). La RI puede estar presente años antes de la aparición de hiperglucemia y relacionarse con sustancias secretadas por los adipocitos (leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa y resistina) que pueden actuar sobre la funcionalidad de otros órganos.

Por lo tanto, el adipocito es una célula clave en este proceso ya que, además de la secreción de estas adipoquinas, acumula ácidos grasos (AG) en forma de triglicéridos (TG). Debido a la limitada capacidad de almacenamiento de los adipocitos, una vez superado este límite, los AG sobrantes se acumulan en otros órganos como son el hígado y, principalmente, el músculo esquelético (ME) en el cual se almacena el 80% de la glucosa circulante. En circunstancias normales, la glucosa es el sustrato preferencial del músculo. Si aumenta la oferta de ácidos grasos libres disminuye la captación y utilización de la glucosa. Todo esto produce un bloqueo en la señalización de la insulina, lo cual ocasiona RI a nivel del tejido ME (21).

1.5.3. Insulinorresistencia hepática

Uno de los efectos más importantes de la insulina es promover la captación periférica de glucosa por los tejidos, principalmente a nivel del ME, así como inhibir la neoglucogénesis y la degradación de glucógeno a nivel hepático, disminuyendo con ello la producción hepática de glucosa. En estados de RI, se produce una menor captación de glucosa a nivel del ME durante las comidas, así como una mayor producción de glucosa hepática tanto en estado basal como postprandial. Como consecuencia de la mayor lipólisis producida en el tejido adiposo, aumentan los niveles de AG circulantes.

En el metabolismo de la glucosa es fundamental la función del hígado, tanto durante el ayuno (liberando glucosa a partir de la glucogenolisis y de la neoglucogénesis), como en el estado postprandial (almacenando glucosa a partir de la glucogenogénesis). Además, el hígado también se encarga de metabolizar la insulina. La esteatosis hepática que presentan los pacientes con RI es consecuencia de la lipólisis y la hiperinsulinemia. La lipólisis provoca un aumento de los niveles de AG circulantes que son captados y acumulados por los hepatocitos (por sobrecarga de la betaoxidación). Estos AG son los sustratos e inductores del citocromo P450, 2E1 y 4A. Consecuencia de la elevación de estos citocromos en la esteatohepatitis, se producen altos niveles de radicales de oxígeno libre que ocasionan la peroxidación lipídica de las membranas de los hepatocitos.

Por otro lado, la hiperinsulinemia estimula la glucólisis, aumentando la síntesis de AG y disminuyendo la producción de apolipoproteína B-100, lo que origina un acúmulo de TG en los hepatocitos.

El aumento de AG intrahepáticos son determinantes para el estrés oxidativo, produciendo en la mitocondria especies de oxígeno reactivas (ROS). Estas ROS desencadenarán peroxidación lipídica, producción anómala de citocinas e inducción del ligando FAS. Los productos de la peroxidación lipídica alteran el ADN mitocondrial

y reaccionan con proteínas mitocondriales, inhibiendo el transporte de electrones en la cadena respiratoria, aumentando más la producción de ROS y creando un círculo vicioso de estrés oxidativo y peroxidación lipídica.

Durante el estado postprandial en el tejido adiposo, la insulina inhibe la lipasa sensible a hormonas (LSH) frenando la lipólisis de los TG almacenados, estimula la oxidación de glucosa (obteniendo glicerol-3-fosfato, necesario para la síntesis de TG) y activa a la lipoproteína lipasa (LPL) del endotelio vascular (rompe los TG de los quilomicrones y las VLDL liberando AG que entran por difusión al adipocito). En el músculo esquelético y cardíaco, la insulina estimula los transportadores GLUT4 en la membrana plasmática, estimulando la captación de glucosa y su almacenamiento en forma de glucógeno.

Por tanto, la RI aumenta los niveles de AG en el hepatocito procedentes de la dieta, el tejido adiposo y la síntesis de novo hepática. Los hepatocitos procesan los AG acumulados incorporándolos en lípidos complejos y oxidándolos. El ensamblaje de las VLDL tiene lugar en el hepatocito. El hígado secreta una gama de partículas de VLDL con un grado de maduración, tamaño y contenido en TG muy variable. Por lo tanto, la esteatosis hepática se genera cuando la entrada y síntesis endógena de AG y lípidos complejos es mayor que la capacidad del hepatocito para su manejo y secreción en forma de VLDL.

1.5.4. Insulinorresistencia muscular

El músculo esquelético tiene un papel relevante en el desarrollo de RI, considerándose el mayor contribuidor a la RI en los pacientes con DM2. Mientras que en reposo solo es responsable del 20% del metabolismo de la glucosa, la estimulación que ejerce la insulina induce la captación del 80% de la glucosa y más del 80% de ésta se acumula en forma de glucógeno. Sin embargo, en estados de RI

la glucosa captada en respuesta a insulina es un 30-40% menor que en sujetos no diabéticos, siendo en el ME donde se produce hasta el 90% de esta reducción.

La acción de la insulina en el ME se inicia tras su unión con su receptor, una glucoproteína heterotetramérica de membrana, familia de receptores de factores de crecimiento, que está compuesta por dos subunidades α y dos subunidades β y que presenta actividad tirosina quinasa endógena. La unión con su receptor desencadenará una serie de señales intracelulares que influirán en el transporte de glucosa, entre otros efectos metabólicos. Específicamente, la insulina se une a la subunidad α extracelular lo que induce un cambio conformacional acercando las dos subunidades α y la autofosforilación del receptor en diversos residuos de tirosina, destacando la fosforilación de la tirosina 960 (Tyr960) que origina un sitio de reconocimiento para los sustratos del receptor de la insulina o IRSs. Estas proteínas son puntos de unión a su vez de otras proteínas capaces de generar segundos mensajeros necesarios para el transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno. En la célula del ME el transporte de glucosa en estado basal se realiza a través del transportador GLUT1.

Adicionalmente, la insulina estimula la translocación del transportador de glucosa GLUT4 (con alta afinidad por la glucosa) desde compartimentos intracelulares a la membrana plasmática, lo que incrementa el transporte de glucosa. Aquellas patologías que alteran la señalización de la insulina pueden desregular todo este proceso interviniendo en el desarrollo de RI.

1.5.5. Daño de la célula beta y defecto en la secreción de insulina

En la DM2 hay un déficit en la secreción de insulina, así como en su pulsatilidad. Mientras que en sujetos normales entre un 10-15% de la insulina secretada es en forma de proinsulina y sus intermediarios, en los pacientes con DM2 más del 40% es

proinsulina (22). Además, se sugiere que el procesamiento de proinsulina a insulina en las células β está alterado en la DM2, siendo la liberación de proinsulina incompletamente procesada la causa de la proinsulinemia desproporcionada en la DM2.

La secreción de insulina en la célula β pancreática se produce en función de la concentración extracelular de glucosa y de otros nutrientes circulantes como los AG, controlando dichos nutrientes diversos mecanismos génicos a nivel celular. Sin embargo, esta regulación se pierde en condiciones de hiperglucemia e hiperlipidemia crónicas presentes en la DM2 (23). Aunque esta célula tiene mecanismos de adaptación y detoxificación, la hiperglucemia (por glucotoxicidad de la glucosa) o hiperlipidemia (por lipotoxicidad de los AG) mantenidas alteran el funcionamiento de la célula β pancreática alterando sus rutas de transducción y patrón de expresión génica, produciéndose una secreción defectuosa e insuficiente de insulina. Si bien la glucosa es el nutriente esencial que desencadena esta respuesta, también los AG y ciertos aminoácidos, regulan estas respuestas secretoras dependientes de glucosa (24-26).

La elevación de glucemia en el estado postprandial es el principal regulador de la sensibilidad a la insulina. Inicialmente la glucosa entra en la célula β a través del transportador GLUT1, es metabolizada por la enzima glucoquinasa y se incorpora en el ciclo de Krebs, obteniendo altos niveles de ATP citosólico. Esto produce el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, la despolarización de la membrana plasmática, la apertura de los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje y la consiguiente liberación de insulina (27, 28).

Sin embargo, ante una hiperglucemia crónica, la elevada concentración de glucosa modifica la expresión del gen codificador del transportador de glucosa y activa la vía glucolítica, así como modifica la expresión génica de diversas enzimas que intervienen en los procesos de glucólisis y lipogénesis. Por todo ello, se ha

postulado que la hiperglucemia crónica provoca efectos nocivos a nivel de la célula β pancreática (hipótesis de la glucotoxicidad) provocando cambios metabólicos y funcionales como son una curva de secreción de insulina alterada y una producción elevada de TG y lípidos complejos (29). Por otro lado, la hiperlipidemia mantenida (elevadas concentraciones de AG) produce una sensibilidad a la insulina basal aumentada en la célula β . En ausencia de hiperglucemia los elevados niveles de AG no resultarían excesivamente tóxicos, debido a que la baja concentración extracelular de glucosa no permitiría un aumento en los niveles intracelulares de malonil-CoA, lo que permitiría la β -oxidación y, por tanto, la lipodetoxificación. Esto ocurre, por ejemplo, durante el ayuno prolongado, con niveles bajos de glucemia y elevados de lípidos circulantes, lo que puede ser beneficioso para mantener un nivel basal de SI.

Así pues, será en situaciones de RI, con hiperglucemia y elevadas concentraciones circulantes de AG, las que facilitarán los procesos de esterificación y aumento de los depósitos lipídicos de la célula beta, no estando ésta capacitada para almacenar grasa (30). Asimismo, se requiere una predisposición genética que conlleve un daño en la célula β relacionado con un estado de estrés oxidativo como resultado de la oxidación de la glucosa (glucogenolisis) y de los AG (beta-oxidación) (31). Es por ello que no todos los pacientes con RI desarrollarán DM2.

Adicionalmente, se ha visto que un polipéptido amiloide de los islotes (amilina) que se almacena en los gránulos de secreción de insulina en las células β pancreáticas puede estar implicada en la patogénesis de la DM2, ya que las altas concentraciones de amilina disminuyen la captación de glucosa e inhiben la secreción de insulina endógena. Por lo tanto, no está claro si la amilina tiene un papel causal en la DM2 o simplemente está presente en mayores cantidades como consecuencia del defecto en la secreción de insulina.

En resumen, la célula β es capaz de adaptarse inicialmente a la hiperglucemia e hiperlipidemia crónica mediante cambios en la expresión de genes fundamentales en

el metabolismo intermediario. Sin embargo, estos mecanismos de compensación son insuficientes a largo plazo, lo que ocasiona la disfunción y pérdida de células β , incluso años antes de que se establezca el diagnóstico de DM2. Por ello, la importancia del buen control glucémico a largo plazo para preservar el funcionamiento de la célula β .

1.5.6. Otros factores implicados

Además de la implicación del páncreas, hígado y ME en el desarrollo de DM2, recientes estudios sugieren la participación de otros órganos como el intestino. Las células L del íleon y colon producen GLP-1 (glucagón like peptide 1), una “incretina” que aumenta la producción pancreática de insulina después de las comidas. Este mecanismo es glucosa-dependiente, por lo que requiere la presencia de hiperglucemia (32).

Por otro lado, el riñón constituye otro órgano fundamental en el metabolismo de la glucosa ya que actúa regulando la pérdida de glucosa en estado de hiperglucemia, absorbiendo casi la totalidad de la glucosa filtrada a través del transportador SGLT2 (33). Actualmente, existen grupos terapéuticos frente a estas dianas (análogos de GLP1 e inhibidores de SGLT2) como herramienta terapéutica en el tratamiento de la DM2.

Entre los factores exógenos implicados en el metabolismo de la glucosa, destacan la influencia principalmente de una dieta inadecuada, la obesidad y el sedentarismo. La obesidad causa resistencia periférica a la absorción de la glucosa mediada por insulina y también puede disminuir la sensibilidad de las células beta a la glucosa, pero los mecanismos no son del todo conocidos. El patrón de distribución de la grasa parece contribuir de forma diferente a la RI. La obesidad de tipo androide tiene una asociación mucho mayor con la RI y la intolerancia oral a la glucosa que la obesidad de tipo ginecoide. Los pacientes obesos presentan elevadas

concentraciones plasmáticas de AG libres considerándose un factor de riesgo para DM2 (riesgo relativo 2.3) (34). Estos niveles elevados de AG pueden inhibir la secreción de insulina, así como la absorción de glucosa mediada por insulina en los DM2 (35). Algunos estudios se fundamentan en la inflamación como el mediador entre obesidad y patogénesis de la diabetes y la aterosclerosis. La incidencia de DM2 se ha correlacionado con niveles elevados de diversos marcadores inflamatorios como son la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6), el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y el recuento de glóbulos blancos (36-38).

En resumen, la fisiopatología de la DM2 es un proceso complejo en el que tienen un papel fundamental la predisposición genética, la implicación de diversos órganos en el desarrollo de insulinoresistencia y daño a nivel de la célula, así como factores exógenos, entre ellos la obesidad, que interfieren en el metabolismo de la glucosa.

1.6.Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2

La DM2 se ha convertido en un importante problema de salud pública a nivel mundial, dada la alta prevalencia y la morbilidad asociada. La incidencia de diabetes está en aumento constante en los países desarrollados, como Estados Unidos y Japón, pero también está cobrando importancia en los países en vías de desarrollo.

Según la OMS, se ha duplicado la prevalencia de la diabetes en adultos (≥ 18 años) a nivel mundial, pasando de un 4,7% en 1980 a un 8,5% en 2014 de los estimándose un aumento de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. Este aumento en la prevalencia de la diabetes ha sido más rápido en países con ingresos medianos y bajos en la última década, respecto a países con altos ingresos.

En 2015 fallecieron 1,6 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes, así como otros 2,2 millones de muertes fueron atribuibles a la hiperglucemia en 2012, ocurriendo casi la mitad de estas muertes (43%) antes de los 70 años. Según estimaciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de muerte en 2030 (39).

En la población general, el 90% de los pacientes diabéticos tienen DM2, por lo que es el tipo más frecuente de diabetes. En el año 2013, la prevalencia global de la DM2 fue de 382 millones de personas en adultos de edades comprendidas entre los 20-79 años. El rango de edad donde se concentra el mayor número de pacientes fue entre los 40-59 años. Asimismo, se considera que hay muchos pacientes con DM2 no diagnosticados, lo que se calcula en aproximadamente 175 millones de personas a nivel mundial. Se estima que la población diabética pasará de ser 382 millones (8,3%) en el año 2013 a 592 millones (10,1%) de sujetos en el año 2035, según datos del *"US Centre for disease control"* y la Región de la Federación Internacional de Diabetes de 2013 (40) (**Figura 2**).

Figura 2: Estimación del incremento en el número de personas con diabetes a nivel mundial de 2013 a 2035. Fuente: Atlas de la Diabetes de la FID, 6th ed.Bruselas. Bélgica, 2013.

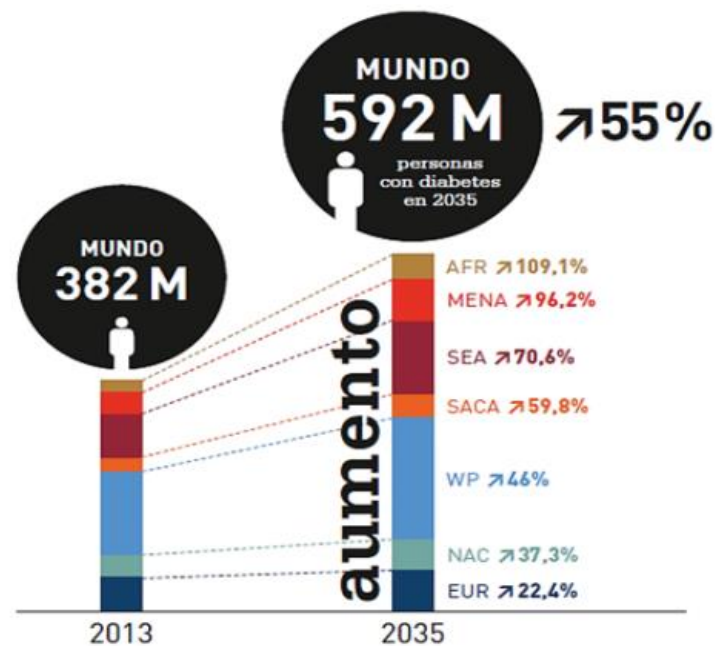


Figura 3: Número de personas con diabetes por Región de la Federación Internacional de Diabetes en 2013. Fuente: Atlas de la Diabetes de la FID, 6th ed.Bruselas. Bélgica, 2013.

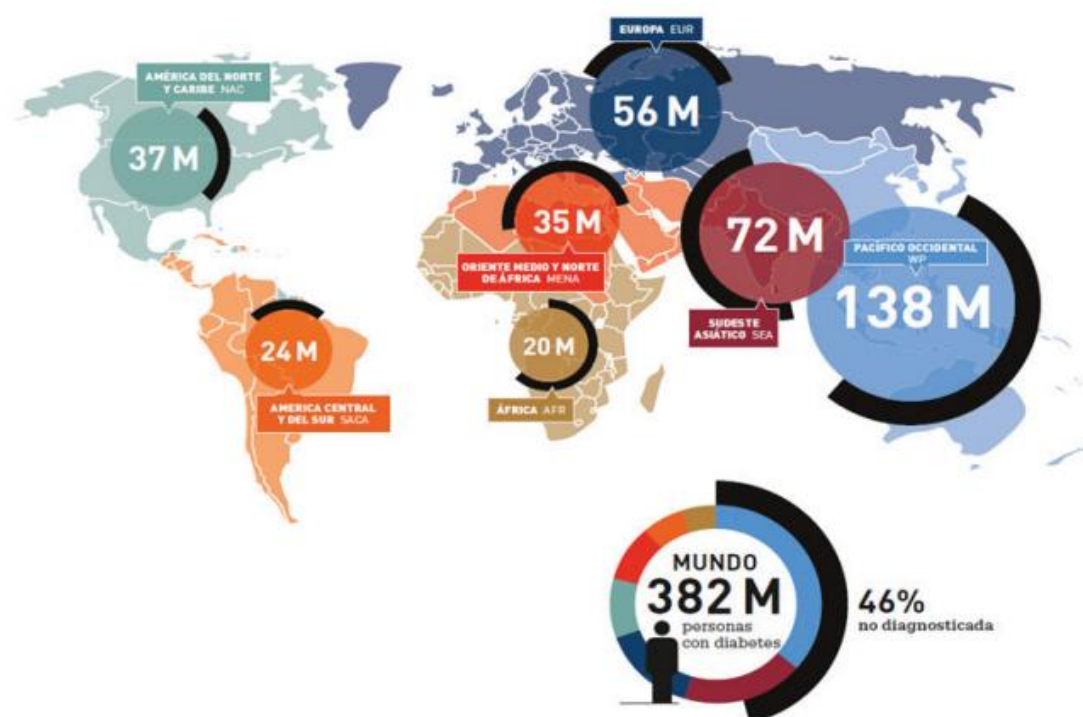


Tabla 2: Estimación de la prevalencia esperada de diabetes mellitus tipo 2 en diferentes países y a nivel mundial para el año 2035. Fuente: Atlas de la Diabetes de la FID, 6th ed. Bruselas, Bélgica, 2013.

PREVALENCIA DE DIABETES EN ADULTOS (20-79 años)				
	2013		2035	
	Nº millones	Prevalencia	Nº millones	Prevalencia
África	19.8	5.7%	41.5	6.0%
Europa	56.3	6.8%	68.9	7.1%
Oriente Medio y Norte de África	34.6	10.9%	67.9	11.3%
Norteamérica y Caribe	36.8	9.6%	50.4	9.9%
Sudamérica y América Central	24.1	8.2%	38.5	8.2%
Sudeste asiático	72.1	8.7%	123.0	9.4%
Pacífico oeste	138.2	8.1%	201.8	8.4%
PREVALENCIA MUNDIAL	381.8	8.3%	592.0	10.1%

Según algunos estudios, la incidencia de DM2 continuará aumentando en los próximos veinte años, por lo que más del 70% de la población (en el rango de edad entre los 45-64 años) en los países en desarrollo la padecerán. La prevalencia de diabetes es baja en las zonas rurales de los países en desarrollo, e intermedia en los países desarrollados. La tasa más alta suele corresponder a aquellos países con un estilo de vida occidental, donde se estima una tasa de incidencia de 7/1.000 habitantes/año. Actualmente, siete de los diez países con mayor incidencia y prevalencia de DM2 son países con bajos o medianos ingresos como son: India, China, Rusia, Brasil, Pakistán, Indonesia y Bangladesh, oscilando la tasa de

prevalencia entre el 9,7% (en China) y el 12,1% (en India). Asimismo, son los países con mayores tasas de obesidad los que también presentan mayores tasas de diabetes. Por otro lado, la incidencia de diabetes aumenta igualmente con la edad, sin embargo, existen diferencias respecto al género. Se estima que los hombres presentan una mayor prevalencia de diabetes que las mujeres (198 millones y 184 millones, respectivamente).

Cabe destacar el importante problema de salud pública que supone el aumento en la prevalencia de la DM2 en paralelo con una prevalencia creciente de la obesidad en los niños, jóvenes y adolescentes. En Estados Unidos la DM2 se ha incrementado de forma alarmante aumentando de un 3% en 1990 a un 20% en 2003 de la diabetes pediátrica (41-43).

Un estudio reciente, aporta una perspectiva nacional de la prevalencia de la DM2 y de otros factores de riesgo cardiovascular en el sur de España. La tasa de prevalencia e incidencia de diabetes en Andalucía es significativamente mayor que el resto de comunidades autónomas (16,3 % en Andalucía y un 12,5% en el resto del país). Esta mayor prevalencia de DM2 se debe a la alta tasa de obesidad (37% en Andalucía y un 26,6% en el resto del país), sedentarismo y el bajo nivel económico. Asimismo, nuestra comunidad presenta una mayor tasa de eventos cardiovasculares, respecto al resto de comunidades (44).

1.7.Criterios diagnósticos de diabetes

Hasta finales de los años setenta no existían unos criterios diagnósticos claros de diabetes ni de otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. En esa fecha, es cuando la *“Organización Mundial de la Salud”* (OMS) y el *“National Diabetes Data Group”* (NDDG) intentan clarificar y unificar estos criterios (40). De este modo, se

analizaron los niveles de corte tanto de la glucemia basal como del test de sobrecarga oral de glucosa (SOG). Las conclusiones de esta revisión están plasmadas en los documentos de consenso de los comités de expertos de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) y de la OMS en 1997 y 1998.

1.7.1. Diagnóstico clínico de diabetes

En ocasiones el diagnóstico de DM2 se basa en la presencia de síntomas derivados de la hiperglucemia crónica como son poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable, llegando en algunos casos a presentar somnolencia y coma. Asimismo, se detectan elevadas concentraciones de glucosuria. En estos casos, en la que los pacientes se encuentran sintomáticos, basta con una sola determinación de glucosa sanguínea por encima de los niveles determinados para el diagnóstico. Por otro lado, la prueba oral de tolerancia a la glucosa debe realizarse en aquellos casos en los que los niveles de glucosa estén cercanos a valores que confirman o excluyen la diabetes, para poder confirmar el diagnóstico. En los pacientes asintomáticos, el diagnóstico de DM2 debe realizarse obteniendo niveles de glucosa (de muestra aleatoria o de una prueba de sobrecarga oral de glucosa) en rango de diabetes.

Tabla 3: Valores diagnósticos de DM2 y alteración de la tolerancia a la glucosa acorde a los valores de dos determinaciones de glucosa en ayunas o a las 2 horas tras el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) en sangre, definidos en mmol/L y mg/dl.

		Sangre venosa		Sangre capilar	
		mg/dl	mmol/L	mg/dl	mmol/L
Diabetes mellitus	En ayunas	≥ 120	≥ 6.7	≥ 120	≥ 6.7
	2 h tras SOG	≥ 180	≥ 10	≥ 200	≥ 11.1
Alteración de la tolerancia a la glucosa	En ayunas	< 120	< 6.7	< 120	< 6.7
	2 h tras SOG	120-180	6.7-10	140-200	7.8-11.1

1.7.2. Criterios diagnósticos de 1985

En 1985 se establecieron otros criterios diagnósticos, debiendo cumplir al menos uno de los tres para el diagnóstico de DM2. Estos criterios se muestran a continuación, en la **Tabla 4**:

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES DE 1985	
1.	Sintomatología cardinal de diabetes y/o
2.	Glucemia en ayunas > 140 mg/dl (> 7.8 mmol/L) y/o
3.	Glucemia a las 2h de la SOG > 200 mg/dl (>11.1 mmol/L)

Además de esto, se establece una nueva categoría intermedia denominada "*intolerancia a la glucosa*" (ITG) definida por: glucosa plasmática en ayunas (GPA) <140 mg/dl (<7.8 mmol/L) y/o valor de glucosa a las 2h de la SOG entre 140-199 mg/dl (7.8 y 11.1 mmol/L).

1.7.3. Criterios modificados en el año 1997

En 1997 se modifican nuevamente los criterios teniendo en cuenta la relación entre los niveles de glucosa y las complicaciones cardiovasculares derivadas. Se disminuye el umbral de diagnóstico de los niveles de glucemia basal, siendo diagnóstico de DM2 la presencia de una GPA ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/L). Este descenso en el punto de corte de GPA, de 140 a 126 mg/dl, se debe en que este punto es el equivalente al que se obtiene al diagnosticar de diabetes a través de la SOG (GPA ≥ 200 mg/dl) en estudios de base poblacional, constituyendo un mejor punto de corte de GPA en la separación bimodal de la población. Asimismo, en varios estudios, este nuevo punto de corte representa el punto de inflexión para establecer el riesgo de microangiopatía (45). Los niveles de glucosa de la SOG no sufren modificación y continúan promulgándose como técnica estándar para establecer el diagnóstico de DM2 (46).

En esta fecha, además, se introducen los términos "*glucosa basal alterada en ayunas*" (GBA) cuando los niveles de glucemia basal están entre 6.1-7 mmol/L y "*glucosa intermedia, intolerancia a la glucosa*" (ITG) cuando los niveles a las 2h SOG están entre 7.8-11.1 mmol/L.

A partir de este momento, se establece la relación existente entre la presencia de complicaciones cardiovasculares (específicamente retinopatía) y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 6-7%, aunque aún los valores de HbA1c no se consideran criterio diagnóstico (47).

1.7.4. Criterios modificados en el año 2003

Posteriormente, la siguiente modificación de los criterios diagnósticos de DM2 se realiza en el año 2003, planteándose de nuevo los niveles de HbA1c como criterio diagnóstico. Esto es debido a que la determinación de HbA1c presenta ciertas ventajas como son un método más estandarizado, con menor variabilidad interindividual y menor inestabilidad pre-analítica, sin precisar su medición en ayunas, lo que supone una variabilidad intersujeto <2%, respecto al 12–15 % del resto de criterios. Asimismo, este parámetro puede utilizarse para el reajuste del tratamiento antidiabético (48). Dichas ventajas determinan su inclusión como criterio diagnóstico un valor de HbA1c $\geq 6.5\%$ (en dos ocasiones si el paciente está asintomático).

Sin embargo, la utilización de la HbA1c también tiene algunos inconvenientes como son la no validez para el diagnóstico de la diabetes gestacional, la no representatividad de una relación perfecta con los niveles de glucemia, factores que interfieren en sus resultados (raza, etnia, anemia, hemoglobinopatías...) y el mayor coste, lo que supone que este parámetro no esté disponible en todas las regiones de los países desarrollados (49, 50).

1.7.5. Criterios diagnósticos actuales

Los actuales criterios diagnósticos de DM2, según el comité de expertos y guía de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) de 2018 se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 5**) (3, 51). Para establecer el diagnóstico de DM2, deben presentar al menos uno de estos criterios.

Tabla 5. Criterios diagnósticos según la ADA de 2018. Abreviaciones: SOG: sobrecarga oral de glucosa; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ACTUALES DE DIABETES	
<ul style="list-style-type: none"> • GBA \geq 126 mg/dl (\geq 7.0 mmol/L) <p>Se entiende como ayunas un período sin ingesta de al menos 8 horas.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia a las 2 h tras SOG \geq 200 mg/dl (\geq 11.1 mmol/L) <p>La SOG debe realizarse según la descripción de la OMS en 1895, con 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c \geq 6.5% (\geq 48 mmol/mol). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia al azar \geq 200 mg/dl (\geq 11.1 mmol/L) en presencia de clínica cardinal de diabetes. 	

Cualquiera de estos criterios diagnósticos debe de repetirse en una segunda ocasión, ante la ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda. Aunque en las recomendaciones de la ADA, la SOG no se recomienda como un método diagnóstico de rutina en la práctica clínica, la OMS defiende su realización dado que los pacientes diagnosticados de DM2 por el criterio de la GPA pueden ser diferentes a los que se han diagnosticado mediante la SOG.

En el caso de que existiera discordancia entre dos criterios diagnósticos diferentes, se recomienda repetir el criterio que se encuentra fuera de rango y establece el diagnóstico de diabetes, aunque el paciente debe ser considerado diabético de entrada.

Por otro lado, es importante mencionar el estado de prediabetes. Aunque este término ha sido cuestionado por algunos autores debido a que no todo paciente con prediabetes progresa a diabetes y que algunos pueden regresar a la normoglucemia. Por ello la OMS utiliza el término de “*hiperglucemia intermedia*” y el Panel

Internacional de Expertos el de “*estado de alto riesgo de desarrollar diabetes*” en lugar del término de “prediabetes”. En 2007 se publica un meta-análisis que incluye estudios prospectivos hasta 2004 analizando la incidencia anual de DM2 en función de la presencia de intolerancia a la glucosa (ITG) aislada (4-6%), glucemia basal alterada (GBA) aislada (6-9%) y ambos (GBA + ITG) (15-19%) (52).

Los criterios actuales de prediabetes también se han ido modificando a lo largo del tiempo. De acuerdo con la OMS, el riesgo de desarrollar DM2 se relaciona con la presencia de GBA (definida como glucosa en plasma en ayunas entre 110-126 mg/dl) o ITG (definida como glucosa entre 140-199 mg/dl a las 2 h SOG con 75 gr de glucosa) o la combinación de ambos estados. Asimismo, la ADA aplica los mismos niveles para la ITG, pero reduce los niveles diagnósticos de GBA a valores entre 100-125 mg/dl e introduce los niveles de HbA1c entre 5.7-6.4% como diagnóstico de prediabetes.

1.8.Complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes mellitus

Las complicaciones microvasculares de la DM2 incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía (periférica y autonómica). El control óptimo de la glucemia y de la hipertensión retrasan la progresión de la enfermedad microvascular en pacientes con DM2, por lo que importante un tratamiento adecuado para retrasar o prevenir una mayor progresión de la enfermedad.

Entre las complicaciones macrovasculares de los pacientes con DM2, cabe destacar la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica (pie diabético) principales responsables de que la mortalidad en los pacientes diabéticos se deba fundamentalmente al desarrollo de enfermedad cardiovascular. Aunque numerosos estudios han demostrado que el control

metabólico es eficaz para reducir las complicaciones microvasculares (53-55), la evidencia no está tan clara en la reducción de las complicaciones macrovasculares. De hecho, incluso en algunos estudios se observó un incremento de eventos cardiovasculares con un control glucémico excesivamente estricto (56, 57).

1.8.1. Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es un trastorno progresivo que altera la microvasculatura de la retina, pudiendo ocasionar pérdida visual e incluso ceguera. En estudios previos se ha demostrado la asociación longitudinal entre el metabolismo de la glucosa y el desarrollo de retinopatía (58, 59). La retinopatía diabética está presente en el 21% de los DM2 al diagnóstico, siendo la causa más frecuente de ceguera en los adultos entre 20-74 años en el mundo occidental. La mayoría de los pacientes desarrollan la forma más leve de retinopatía (retinopatía no proliferativa). Sin embargo, en algunos pacientes puede progresar a una forma intermedia (pre-proliferativa) o avanzada (retinopatía proliferativa). Debe realizarse un examen ocular de retina al diagnóstico de la DM2. Según los resultados de este examen se realizarán los exámenes posteriores, si es normal se realizará de forma anual.

1.8.2. Nefropatía diabética

Por otro lado, en la nefropatía diabética se ve afectada la microvasculatura del riñón. Diversos estudios han demostrado la relación entre diabetes y el desarrollo de nefropatía e insuficiencia renal crónica, definida por el desarrollo de microalbuminuria y descenso del filtrado glomerular. El estudio NANHES (National Health and Nutrition Examination Survey) realizado durante los años 1999-2006, estableció una correlación positiva directamente proporcional entre los niveles de micro y macroalbuminuria con los niveles de glucosa plasmáticos (60, 61). La microalbuminuria (albuminuria entre 30-300 mg/día) se considera el signo más

precoz de nefropatía diabética. La nefropatía diabética afecta al 18% de los pacientes con DM2, siendo la principal causa de insuficiencia renal terminal. Según la ADA, se recomienda realizar la medición de albuminuria a todos los pacientes con DM2, pudiendo realizar esta detección mediante el cociente albumina/creatinina en orina en una muestra aleatoria de orina. Si este resultado resulta positivo (>30 mg), debe repetirse al menos dos ocasiones durante los siguientes tres a seis meses. Ante la presencia de microalbuminuria positiva en al menos dos de tres muestras debe realizarse un control glucémico óptimo e iniciar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARAI), ya que ambas intervenciones pueden revertir la albuminuria y retrasar o prevenir el desarrollo de enfermedad renal crónica. Asimismo, también debe estimarse el filtrado glomerular en los pacientes DM2. Algunos pacientes con proteinuria manifiesta progresarán a enfermedad renal crónica en etapa terminal, siendo la nefropatía diabética la causa más frecuente de la necesidad del tratamiento renal sustitutivo (diálisis).

1.8.3. Neuropatía diabética

Igualmente, la DM2 puede afectar tanto al sistema nervioso autónomo como periférico. Se estima que entre el 10-18% de los pacientes con DM2 presenta neuropatía en el momento del diagnóstico, llegando a objetivarse aproximadamente en el 70% de todos los diabéticos. Además, constituye la primera causa de amputación no traumática de extremidades inferiores. La mayor asociación evidenciada se encuentra en relación con la neuropatía autonómica, ocasionando ésta disfunción eréctil en hombres y empeoramiento de la función simpática y parasimpática (62, 63). Además, la neuropatía periférica sensitivo-motora es más frecuente en los pacientes con DM2, en comparación con la DM1. Este tipo de neuropatía que afecta de forma distal y simétrica a las extremidades, ocasiona una

alteración en la conducción nerviosa afectando a la vibración y la percepción de la temperatura (64).

Es imprescindible realizar a todos los pacientes diabéticos un examen con monofilamento de 10 g en sitios específicos del pie para detectar trastornos en la sensibilidad, repitiéndose de forma anual si el resultado es normal. Al igual que el resto de complicaciones microvasculares, el control glucémico óptimo puede mejorar la función nerviosa de estos pacientes.

1.8.4. Cardiopatía isquémica y miocardiopatía diabética

Dentro de la ECV asociada a la DM2, la cardiopatía isquémica produce el mayor número de fallecimientos en estos pacientes. Es la afectación cardíaca, aguda o crónica, debida a una reducción o supresión del flujo sanguíneo al miocardio, lo que provoca isquemia (angina) o necrosis (infarto). El IAM en los diabéticos se produce a una edad más temprana, con una rápida progresión y mayor extensión (enfermedad multivaso), lo que conlleva una mayor mortalidad. Además, los pacientes diabéticos pueden presentar una isquemia miocárdica silenciosa. Por otro lado, los diabéticos presentan una mayor tasa de complicaciones post-angioplastia (más reestenosis) sobre todo en pacientes en tratamiento con insulina, y, además, presentan mayor tasa de enfermedad coronaria no revascularizable (lesión de vasos distales o de pequeño vaso).

En diversos estudios, la incidencia acumulada de enfermedad coronaria estimada a los 10 años de seguimiento en los pacientes con DM2 fue en torno a uno 15-17% (65, 66). Según la ADA, no se recomienda realizar cribado de la enfermedad coronaria en los pacientes DM2 asintomáticos si los FRCV están correctamente tratados. En contraposición, Young et al. sí lo recomienda ante la presencia de síntomas atípicos o aquellos que presentan anomalías electrocardiográficas (ondas Q significativas) (67).

Como consecuencia de la propia diabetes, puede desarrollarse lo que se conoce como miocardiopatía diabética, caracterizada por la presencia de disfunción ventricular izquierda, la cual puede ser diastólica, sistólica o mixta. Diversas causas se han atribuido a esta miocardiopatía, como son: la enfermedad metabólica, la fibrosis intersticial e hipertrofia miocelular, la enfermedad microvascular y la disfunción anatómica. Para dicho diagnóstico, se requiere la exclusión de hipertensión arterial (HTA), enfermedad coronaria y nefropatía como causas de miocardiopatía (68). Actualmente, no existe evidencia de que la miocardiopatía diabética de forma aislada pueda producir sintomatología de insuficiencia cardiaca, si bien, se ha objetivado disfunción ventricular subclínica en pacientes jóvenes diabéticos asintomáticos, sin otras patologías acompañantes que puedan afectar el músculo cardíaco, asumiendo que dicha afectación miocárdica es exclusivamente debida a la propia diabetes (69-71).

1.8.5. Enfermedad cerebrovascular

Independientemente de otros FRCV, la DM2 confiere más del doble de riesgo de presentar un accidente cerebrovascular que el resto de la población. Además, los diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar ictus en < 55 años, mayor riesgo de recurrencia y una evolución menos favorable en la fase aguda (72).

1.8.6. Enfermedad arterial periférica

Los pacientes con DM2 tienen una alta prevalencia de enfermedad arterial periférica, consecuencia de la obstrucción aterosclerótica de la arteria periférica de los miembros inferiores (MMII). Esta patología puede presentarse de forma silenciosa o con síntomas y signos sugestivos de isquemia crónica, como es la claudicación intermitente (dolor a nivel de grupos musculares inducido por el ejercicio y aliviado

por el descanso) o la aparición de una úlcera en las extremidades, por falta de flujo sanguíneo.

Además de la isquemia, otros factores que contribuyen al desarrollo de heridas en los pies de los pacientes con DM2, son la neuropatía periférica que causa una pérdida de la sensibilidad, así como la deformidad del pie, infecciones, traumatismos externos, etc. que pueden ocasionar úlceras y, en casos severos, la necesidad de amputaciones de las extremidades inferiores.

Tabla 6: Principales complicaciones micro y macrovasculares del paciente diabético.

COMPLICACIONES MICROVASCULARES
<p>1) OCULARES: Presentes en el 100% de los pacientes tipo 1 y hasta el 60% tipo 2:</p> <p>Retinopatía diabética</p> <p>Glaucoma</p> <p>Catarata</p>
<p>2) RENALES: El 10% de los pacientes con DM2 desarrollan nefropatía diabética. La incidencia de Enfermedad renal crónica terminal (lesión renal irreversible con necesidad de tratamiento sustitutivo con diálisis) es del 40%.</p>
<p>3) SISTEMA NERVIOSO:</p> <p>Central</p> <p>Periférico</p> <p>Autónomo</p> <p>Mononeuropatía</p> <p>Polineuropatía</p>
COMPLICACIONES MACROVASCULARES
<p>Principales causas de morbimortalidad en diabéticos:</p> <p>Aterosclerosis generalizada</p> <p>Cardiopatía isquémica</p> <p>Enfermedad cerebrovascular</p> <p>Enfermedad arterial periférica (pie diabético)</p>

1.9.Criterios para el cribado de diabetes y prediabetes en pacientes asintomáticos

Actualmente la Asociación Americana de Diabetes en su última guía de 2018 recomienda realizar el cribado de diabetes y prediabetes en sujetos asintomáticos en diversas situaciones, las cuales se muestran a continuación, en la **Tabla 7 (3)**.

1) El cribado debe de realizarse en todos los adultos con IMC ≥ 25 kg/m² o IMC \geq

23 Kg/m² en americanos asiáticos con factores de riesgo asociados:

- Inactividad física.
- Familiar de primer grado con diabetes.
- Alto riesgo racial/étnico: afroamericanos, latinos, americanos nativos, americanos asiáticos, islas del Pacífico.
- Historia previa de enfermedad cardiovascular.
- Mujeres que han tenido hijos macrosómicos (peso > 4.5 Kg).
- Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento farmacológico).
- Niveles de HDL colesterol (c-HDL) < 35 mg/dl (0.90 mmol/L) y/o TG > 250 mg/dl (2.82 mmol/L).
- Mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP).
- Otras condiciones clínicas asociadas a resistencia a la insulina: obesidad mórbida, acantosis nigricans.

2) En mujeres diagnosticadas de diabetes gestacional debe realizarse el cribado al menos cada 3 años, durante toda la vida.

3) Para todos los pacientes se debe iniciar el cribado de diabetes y prediabetes a partir de los 45 años.

4) Los pacientes con prediabetes (HbA1c $\geq 5.7\%$, GBA o ITG) debe realizarse anualmente.

5) Si el resultado es normal, debe repetirse el cribado cada 3 años, modificando esta frecuencia en relación a los resultados iniciales y riesgo.

Las estrategias para el cribado de prediabetes y diabetes son fundamentalmente dos:

1) cribado oportunista actual dentro del contexto de cribado de otros factores de riesgo cardiovascular.

2) cribado en dos etapas mediante el test de FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años, y entre los 25-39 años si existen factores de riesgo de DM2. Según puntuación de dicho test, deberá realizarse posteriormente o no una glucemia basal.

- Si < 15 puntos, repetir test FINDRISC a los 4 años.
- Si >15 puntos, realizar una glucemia basal si se cumple al menos uno de los 3 siguientes supuestos:

- Si ausencia de DM2 ni prediabetes: FINDRISC anual, si ≥ 15 , realizar GB.
- Si presencia de prediabetes: HbA1c (o SOG) y control anual con GB y HbA1c.
- Si existe DM2 iniciar tratamiento y seguimiento clínico.

1.10. Factores de riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2

Entre los factores de riesgo (FR) para el desarrollo de DM2 se encuentran tanto FR no modificables como modificables. Entre los FR no modificables, cabe destacar la edad igual o superior a los 45 años, el sexo, la etnia y los antecedentes familiares. Por otro lado, tienen especial relevancia los factores de riesgo modificables como son las alteraciones del metabolismo de la glucosa, la dislipemia aterogénica, la hipertensión, diferentes patrones dietéticos, el sobrepeso y la obesidad, el tabaquismo y el sedentarismo.

1.10.1. Factores de riesgo no modificables

La disparidad étnica que presenta la DM2 puede deberse en parte a factores de riesgo modificables, como son el IMC, presión arterial, etc. Pero también puede deberse a factores psicosociales y socioeconómicos, entre otros. En un estudio prospectivo “Nurses Health Study” (NHS) de 20 años de seguimiento se analizó el riesgo de desarrollar DM2 en las mujeres, corregido por IMC, siendo éste mayor en las asiáticas, hispanas y afroamericanas (RR de 2,26, 1,86 y 1.34, respectivamente), en comparación con las mujeres blancas (73). Por otro lado, en la encuesta de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), se objetivó que la prevalencia de la DM2 fue mayor en los no hispanos negros, no hispanos asiáticos e hispanos (21,8%, 20,6% y 22,6%, respectivamente), en comparación con los individuos blancos no hispanos (11,3%) (74).

En cuanto a los *antecedentes familiares* (AF), los sujetos con algún familiar de primer grado afectado de DM2, tienen entre dos y tres veces más riesgo de desarrollar DM2, en comparación con los sujetos sin AF. Además, este riesgo se incrementa (hasta cinco o seis veces) en los sujetos con antecedentes maternos y paternos (75, 76).

1.10.2. Hiperglucemia

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, constituyen un factor de riesgo de desarrollo de DM2, debido a que pueden presentarse antes de manifestarse la diabetes. Si se clasifican categóricamente los estados de prediabetes en cuanto al riesgo de desarrollar DM2, los sujetos con riesgo más alto son aquellos glucosa basal alterada en ayunas (GBA), seguidos de la intolerancia a la glucosa (ITG) y la hemoglobina glicosilada entre un 5,7-6,4%. A pesar de las variaciones, se estima

que aproximadamente el 25% de los sujetos prediabéticos (con GBA o ITG) progresará a DM2 en un período de tres a cinco años (77).

Asimismo, la hiperglucemia (tanto en ayunas como en el estado postprandial) constituye un factor de riesgo modificable para el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Ésta, es responsable del perfil aterogénico de las lipoproteínas modificadas de los pacientes diabéticos, causantes de la aterosclerosis precoz. La HbA1c es un buen marcador continuo de enfermedad cardiovascular y del riesgo de mortalidad. La evidencia actual demuestra la existencia de una relación directa entre la reducción de los niveles de HbA1c y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares (78). Según las últimas recomendaciones de la ADA de 2018, los objetivos de control, en general, de los pacientes diabéticos son los siguientes: glucemia en ayunas entre 80-130 mg/dl (4.4-7.2 mmol/L), glucemia postprandial <180 mg/dl (10.0 mmol/L) y HbA1c < 7% (53 mmol/mol) (79).

1.10.3. Dislipemia aterogénica

Los pacientes con DM2 tienen una prevalencia de dislipemia 2-3 veces mayor que la población general, presentándola el 40-60% del total de los pacientes diabéticos (80).

La dislipemia aterogénica que presentan los pacientes con diabetes se caracteriza por el incremento de TG por aumento de las VLDL, descenso de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), aumento leve-moderado de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), partículas LDL pequeñas y densas, aumento de apoproteína B, aumento de ácidos grasos libres y aumento de partículas remanentes. De éstos, el c-LDL es el principal factor predictor de riesgo, cuyo objetivo terapéutico debe mantenerse <100 mg/dl, incluso <70 mg/dl en pacientes con ECV establecida. Por otro lado, es necesario controlar el c-no HDL, cuyos valores de referencia son 30

mg/dl por encima de los de c-LDL, es decir, el objetivo sería por debajo de 130 mg/dl o < 100 mg/dl si ECV establecida. Además, se recomienda mantener el c-HDL > 40 mg/dl en los hombres y >50 mg/dl en las mujeres, y niveles de TG por debajo de 150 mg/dl.

Actualmente, se ha demostrado que el RCV de los pacientes con DM2 puede reducirse hasta un 55% con tratamiento hipolipemiante, disminuyendo la tasa de ingresos y de eventos CV como el infarto agudo de miocardio (IAM) fatal y no fatal (81, 82).

Para el control de la dislipemia aterogénica de los pacientes diabéticos tienen especial relevancia las modificaciones del estilo de vida como son una dieta Mediterránea, ejercicio físico regular, perder peso y evitar el sedentarismo. Además, en numerosos ensayos clínicos se ha demostrado que la intervención farmacológica con estatinas es beneficioso para la reducción del RCV (83, 84).

Todo paciente diabético con ECV debe seguir tratamiento con una estatina, independientemente de las cifras de c-LDL, según las recomendaciones de la ADA. Para el tratamiento de la dislipemia aterogénica, una vez normalizado el c-LDL y se mantengan elevados los niveles de TG, debe asociarse fenofibrato o AG omega-3. En aquellos pacientes diabéticos en los que una vez normalizado el c-LDL y el c-HDL con una estatina persista un exceso de TG, es razonable asociar fenofibrato o AG omega-3. Sin embargo, se disponen de menos evidencias en cuanto al control del c-HDL y la prevención cardiovascular en estos pacientes.

1.10.4. Hipertensión arterial

Los pacientes con diabetes presentan una prevalencia de hipertensión arterial entre el 40-55 %. Las evidencias actuales demuestran que el control estricto de las cifras de tensión arterial (TA) produce un descenso en los eventos cardiovasculares (entre un 32-44%) y en el desarrollo de nefropatía diabética. Según las guías actuales

de manejo de HTA, se recomienda a los pacientes diabéticos cifras de tensión arterial sistólica (TAS) por debajo de 140 mmHg y de tensión arterial diastólica (TAD) por debajo de 90 mmHg (nivel de evidencia IA). Específicamente, en jóvenes diabéticos con microalbuminuria y/o pacientes hipertensos con otros FRCV fuera de objetivo se recomiendan cifras de TAS <130 mmHg y TAD <80 mmHg (nivel de evidencia C).

Cifras de TAS por debajo de 130 mmHg no han demostrado reducir el número de eventos cardiovasculares, y la TAD por debajo de 70 mmHg se asocia a un aumento de la mortalidad.

Para el control de las cifras de TA, son fundamentales las modificaciones en el estilo de vida como son aumento del ejercicio físico, pérdida de peso, dieta baja en sal e ingesta moderada de alcohol. En cuanto al tratamiento farmacológico hipotensor, ante un paciente diabético con microalbuminuria o proteinuria se recomiendan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de aldosterona (ARA- II) (nivel de evidencia IA), por su efecto adicional reduciendo la excreción de proteínas a nivel renal, aunque debe individualizarse el tratamiento según las comorbilidades del paciente y tratamiento farmacológico concomitante (nivel de evidencia IC).

1.10.5. Patrones dietéticos

La dieta occidental (caracterizada por un alto consumo de carne roja, productos lácteos con alto contenido en grasa, dulces, productos procesados, etc) se ha asociado con un mayor riesgo de diabetes, independientemente del IMC, actividad física, edad o antecedentes familiares (RR: 1.6) (85). Las bebidas azucaradas, en especial los refrescos, se han asociado con la obesidad infantil y un mayor riesgo de diabetes (86-88).

El déficit de vitamina D (25-hidroxivitamina D) se asocia a un mayor riesgo de diabetes, como sugieren varios estudios observacionales prospectivos, aunque

actualmente se desconoce la causalidad de esta relación. También la obesidad se ha asociado con el déficit de vitamina D.

En un estudio realizado en pacientes oncológicos, se objetivó que los suplementos de selenio no aportan beneficio y puede aumentar el riesgo de DM2 (89), aunque previamente en modelos animales parecía que dosis bajas de selenio podían mejorar el metabolismo de la glucosa (por efecto antioxidante).

En contraposición, la dieta Mediterránea y los patrones dietéticos similares a la dieta mediterránea, pueden tener efectos beneficiosos en los pacientes diabéticos. Entre ellos, mejoran la sensibilidad a la insulina, la homeostasis de la glucosa, la lipemia y la flexibilidad metabólica, disminuyen el estrés oxidativo y la inflamación, mejoran la función endotelial y las características del síndrome metabólico (90). Además, la adherencia a la dieta Mediterránea está inversamente relacionada con el desarrollo de diabetes mellitus, obesidad, hipertensión e hipercolesterolemia (91). Se ha demostrado de forma consistente una correlación inversa entre la prevalencia e incidencia de la diabetes y la adherencia a la dieta mediterránea. Sin embargo, actualmente, no disponemos de evidencias sobre el efecto de la dieta en la hiperlipemia postprandial de los pacientes diabéticos.

1.10.6. Sobrepeso y obesidad

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad está en aumento. Según Global Burden of Disease Study, entre 1980 y 2013 ha aumentado la proporción de adultos con IMC por encima de 25 de un 29 a un 37% en los varones y de un 30 a un 38% en las mujeres (92). En España, la prevalencia de la obesidad es del 24% en varones y 21% en mujeres, siendo la de sobrepeso de un 46% en varones y 33% en mujeres, siendo uno de los países europeos con cifras más elevadas (93, 94). A esto se añade el alarmante aumento de la obesidad infantil, ya que cuatro de cada diez jóvenes españoles (entre 8-17 años) presenta sobrepeso u obesidad (95).

Según la OMS, la obesidad y el sobrepeso contribuyen de forma importante al desarrollo de enfermedad coronaria y diversos tumores, siendo además el principal factor de riesgo modificable de la DM2, siendo responsable del 44% de la carga de ésta. El aumento del peso corporal aumenta el riesgo de desarrollar DM2 o ITG (96). El estudio NHANES objetivó que el aumento del IMC a lo largo del tiempo fue el factor más importante para el desarrollo de DM2, en comparación con la edad y etnia, siendo responsable del 50% del aumento de la prevalencia de diabetes en hombres y del 100% en las mujeres (97). Asimismo, se ha demostrado que el riesgo de presentar diabetes era hasta 100 veces mayor cuando el IMC estaba por encima de 35, en comparación con un IMC <22 (98). La distribución de la grasa corporal influye de forma determinante en el desarrollo de resistencia a la insulina, siendo mayor en los sujetos con obesidad central o abdominal (o de tipo masculino), como se ha comentado anteriormente (99). La disminución de peso corporal en pacientes obesos, disminuye no solo el riesgo de desarrollar DM2, sino también mejora el control glucémico en pacientes con ECV establecida.

1.10.7. Tabaquismo

La OMS considera el tabaquismo como el principal factor de riesgo de enfermedades y de discapacidad en los países desarrollados. De hecho, el tabaco es el responsable de la mortalidad de unos 6 millones de personas al año en todo el mundo, el 11% de estas muertes debidas a cardiopatía isquémica y el 70% a cáncer de pulmón y otras patologías respiratorias. España continúa presentando una alta prevalencia de pacientes fumadores. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), cerca del 30% de la población ≥ 16 años fumaba a diario o en ocasiones durante el último año, resultados basados en la Encuesta Europea de Salud en España de 2009. Esto ha supuesto un aumento de hasta dos puntos en comparación con los últimos datos disponibles.

Específicamente, los resultados obtenidos de esta encuesta fueron los siguientes: el 26,2% fumaba a diario, el 3,7% fumaba de forma ocasional, el 20,4% era exfumador y el 49,7% nunca había fumado. En la diferenciación por sexo, los hombres presentaron un mayor porcentaje de fumadores (31,2%), respecto a las mujeres (21,3%), sin embargo, está habiendo un notable ascenso en el porcentaje de mujeres fumadoras. Además, se objetivó que en las personas más jóvenes o de mediana edad el hábito tabáquico era más frecuente. No obstante, los hombres mayores y las mujeres más jóvenes son los que más frecuentemente abandonaban este hábito.

1.10.8. Sedentarismo

El sedentarismo promueve, debido al menor gasto energético, el aumento de peso y del riesgo de diabetes. Incluso la inactividad física, sin aumento de peso, parece incrementar el riesgo de DM2. El ejercicio físico moderado disminuye la incidencia de casos nuevos de DM2, independientemente de la presencia o ausencia de ITG. Los pacientes diabéticos deben realizar ejercicio físico aeróbico y de resistencia de forma regular. Los ejercicios aeróbicos deberían ser de al menos 30 minutos al día, la mayoría de los días de la semana en los pacientes con DM2. Se recomienda realizar ejercicio diario o al menos no dejar que pasen más de dos días sin realizar ejercicio, para disminuir la resistencia a la insulina, independientemente del tipo de diabetes (100-102).

1.11. Diabetes y enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes con diabetes (103). En comparación con sujetos no diabéticos, los

diabéticos tipo 2 tienen tres veces más riesgo de mortalidad cardiovascular y dos veces más riesgo de mortalidad total.

Uno de los mayores hitos en la historia de la diabetes y la ECV fue el seguimiento de la población de Framingham en la década de los 70, el cual demostró que los pacientes con DM2 tenían tasas mayores de eventos CV en comparación con la población general. Estos riesgos de enfermedad CV, según el tipo de manifestación CV, variaba entre un RR de 1,7 y 4,7 (104). Posteriormente, muchos estudios clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas han corroborado este hecho (105, 106). De este modo, el estudio de Framingham constituyó un estímulo para la realización de innumerables estudios sobre incidencia y prevalencia de ECV en pacientes diabéticos, así como el análisis de los posibles factores de riesgo y su tratamiento.

Uno de los estudios más relevantes fue el estudio de Shah et al. (106), realizado en 1,9 millones de personas de los cuales 34.198 eran DM2. Entre sus resultados cabe destacar que los DM2 presentaron un riesgo significativamente mayor de infarto de miocardio no mortal (RR: 1,54), muerte coronaria (RR: 1,43), insuficiencia cardíaca (RR: 1,56), accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (RR: 1,72) y arteriopatía periférica (RR: 2,98), sin objetivarse mayor riesgo de arritmias o muerte súbita.

Tal es la importancia de la DM2 en la esperanza de vida, que recientes estudios han demostrado que el diagnóstico de DM2 supone una reducción de unos 7 años en la esperanza de vida (107), así como un incremento de hasta 15 años en la edad vascular (edad de la pared arterial) (108).

Uno de los primeros estudios a nivel nacional, realizado en Barcelona en el año 2001, objetivó que de una muestra de 120 diabéticos fallecidos, las causas del fallecimiento fueron en el 47,4% por ECV y el 25,8% por cáncer (109). Posteriormente, otro estudio analiza la evolución de la mortalidad por diabetes en España en el periodo de 1998-2013, presentado la mortalidad por diabetes una

reducción en todo España en este periodo de 15 años (tasa del 31,4 al 20,7 por 100.000 personas/año), exceptuando Canarias donde se mantiene elevada. Más recientemente, en 2016 se publica el estudio FRESCO que aporta datos importantes sobre las causas de mortalidad de los pacientes diabéticos en un área mediterránea (103). En dicho estudio, se analizaron las causas específicas de muerte de 55.292 sujetos (procedentes de 11 cohortes españolas con 10 años de seguimiento) y de los cuales un 15,6% (8.626 sujetos) padecía DM2. La diabetes aumentó el riesgo de mortalidad en todos los casos (muerte CV, por cáncer y muertes no CV). En las mujeres diabéticas, la ECV sigue siendo la primera causa de muerte (33,6%), mientras que en los hombres diabéticos se objetivó que el cáncer había desplazado a la ECV como primera causa de muerte (31,9% vs 30,6%). Esto puede deberse a la mejora en el control y tratamiento de los factores de riesgo CV. Estos resultados varían mucho de los obtenidos en estudios antiguos, como el NAHNES II (National Health and Nutrition Examination Survey), que en 1993 presagiaban a los pacientes DM2 una muerte cardiovascular en más de 75% de los casos (110).

Adicionalmente, aunque los factores de riesgo tradicionales (HTA, aumento de LDL, obesidad...) son fundamentales en el desarrollo de la ECV, no explican totalmente el exceso de riesgo vascular que presentan los pacientes con DM2. Es por ello que se están tratando de identificar otros factores de riesgo no tradicionales como son la inflamación, la disfunción endotelial, la hiperhomocisteinemia, la fibrinólisis alterada, la microalbuminuria y las anomalías en la pared vascular, aunque éstos aún no se han incorporado a las nuevas guías de práctica clínica ni se recomienda su uso rutinario en la población general.

A este respecto, las guías de práctica clínica emiten recomendaciones diferentes respecto al control del RCV en los pacientes diabéticos. Por un lado, la Sociedad Europea de Cardiología considera que los pacientes con DM2 y ECV establecida o ERC estadio III (FG < 30 ml/h) o con ≥ 1 factor de RCV o lesión de órgano diana (ej: microalbuminuria) son considerados de muy alto riesgo CV y, por tanto, su objetivo

de control de LDL será < 70 mg/dl. Los pacientes con DM2 en prevención primaria sin factores de riesgo o lesión de órgano diana, son considerados de alto riesgo CV y su objetivo de LDL será < 100 mg/dl.

Por otra parte, la guía estadounidense del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del corazón (ACC/AHA) abandonan los objetivos terapéuticos de LDL y recomiendan que los pacientes con DM2 de 40-75 años, con un riesgo cardiovascular $\geq 7,5\%$ (según la calculadora de riesgo del *pooled cohort equation*) son candidatos a tratamiento con estatinas de alta intensidad para conseguir reducciones del LDL $\geq 50\%$. Estas mismas recomendaciones son las seguidas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA).

Según la guía canadiense de diabetes y la sociedad canadiense cardiovascular (CCS), no se requiere el cálculo del riesgo cardiovascular en la mayoría de los pacientes diabéticos, ya que los diabéticos tipo 1 o 2 deben realizar tratamiento con estatinas con cualquiera de las siguientes circunstancias: enfermedad cardiovascular concomitante, edad ≥ 40 años o edad < 40 años con complicaciones microvasculares o con más de 15 años de evolución de su diabetes (deben tener >30 años de edad) (111). Según un estudio reciente, la reducción del riesgo cardiovascular y el beneficio del tratamiento con estatinas fue independiente del tipo de diabetes y de los niveles de LDL-c (menor o mayor de 3 mmol/L= 115 mg/dl), HDL-c y HbA1c (112), lo cual pone de manifiesto la importancia de tratar a los pacientes diabéticos independientemente del nivel sérico preexistente de LDL-c, en pacientes con DM2 y sin enfermedad cardiovascular conocida. El tratamiento debe iniciarse con una estatina para conseguir un objetivo de control de LDL-c de menos de 2 mmol/L (77 mg/dl) o más del 50% de reducción desde el inicio. Otros objetivos alternativos son niveles de ApoB inferiores a 0.8 gr/l y colesterol no-HDL por debajo de 2.6 mmol/l (100 mg/dl). Recientemente, algunas sociedades científicas han sugerido que la DM2 con ECV establecida debería considerarse de RCV extremo y en esta situación se ha propuesto como objetivo un C-LDL < 55 mg/dL (113).

Esto explica la necesidad de realizar una valoración de los FRCV y una intervención terapéutica integral de todos los pacientes con DM2, especialmente en aquellos con mayor RCV, intentando minimizar el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, mejorando su calidad de vida y pronóstico a largo plazo.

1.12. Controversia de la diabetes como equivalente coronario

En 1998, hubo un movimiento de querer equiparar a la diabetes como un equivalente de riesgo coronario, exactamente igual que el paciente con infarto agudo de miocardio (IAM), candidato a objetivos de prevención secundaria con necesidad de un tratamiento más intensivo. Esto fue a raíz de un polémico estudio publicado por Haffner, en el que observó que a los 7 años de seguimiento la incidencia de un episodio de IAM de los DM2 sin antecedentes de IAM no difería significativamente de los pacientes previamente infartados no diabéticos (114).

Posteriormente, el estudio de Evans en 2002, más correcto metodológicamente, deja en evidencia los errores del estudio de Haffner demostrando que los sujetos con un IAM previo tienen un riesgo superior de muerte por causa CV (RR: 2,93) y muerte por cualquier causa (RR: 1,35) que los pacientes diabéticos sin antecedentes de infarto (115). La publicación de varios metaanálisis posteriores apoyaron la hipótesis de Evans y no la de Haffner, es decir, que el paciente con DM2 no tiene tanto riesgo cardiovascular como el paciente ya infartado (116).

En España para poner fin a esta dualidad, se realizó un estudio que comparó una cohorte de pacientes DM2 sin ECV previa (GEDAPS) y cohorte de pacientes con IAM previo, no diabéticos (REGICOR), concluyéndose que el riesgo cardiovascular del diabético es significativamente inferior al del paciente infartado previamente (117).

A pesar de ello, la DM2 se asocia con un elevado riesgo CV y constituye uno de los factores más importantes para el desarrollo de ECV, siendo relevante el tiempo

de evolución de la diabetes, generalmente a partir de los 10 años desde el diagnóstico (7 en el estudio español) cuando se incrementa el riesgo CV de forma trascendental, lo que se traduce en un mayor número de eventos CV que la población general.

1.13. Diferencias de género en el abordaje de la enfermedad cardiovascular de los pacientes diabéticos

Actualmente existen evidencias de las diferencias entre hombres y mujeres en lo que respecta a la ECV. Derivado de esto, ha surgido la llamada “medicina de género”, cuyos referentes actuales en el campo de la diabetes y la ECV son Sattar y Arnetz (118, 119).

La cohorte de Framingham tuvo relevancia al objetivar diferencias de género en la población diabética. Las mujeres parecían estar protegidas frente a la ECV, respecto a los hombres, ya que éstos presentaban tasas más altas de ECV. Sin embargo, en la población con diabetes la mujer diabética parecía perder su protección CV (120, 121), por lo que el impacto de la diabetes sobre el RCV es mayor en mujeres que en varones. Un estudio del año 2000 sugería que la diabetes eliminaba el factor protector hormonal que presentaban las mujeres durante el período premenopáusico (122).

Asimismo, diversos estudios han concluido que en el caso de las mujeres existe una equivalencia entre el antecedente de IAM y diabetes (123), sin embargo, esto no ocurre en los varones (116). Esto se repite en el caso del accidente cerebrovascular, ya que las mujeres con DM2 tienen un exceso de riesgo muy superior a los varones, independiente de los FRCV que presenten (124).

2. LIPEMIA POSTPRANDIAL

2.1. Definición

El ayuno no es el estado fisiológico habitual del ser humano, de hecho, la mayor parte del tiempo transcurre en estado postprandial (tras las comidas). Sin embargo, la duración del postprandio varía según la composición de la comida. Así, una comida rica en hidratos de carbono puede presentar un postprandio de unas 2-3 horas, mientras que si la componen abundantes lípidos, el postprandio puede extenderse a más de 8 horas.

Tradicionalmente casi todas las determinaciones analíticas de diferentes parámetros se han realizado en ayunas. Los niveles plasmáticos de lipoproteínas, glucosa, etc. sufren oscilaciones cíclicas durante el estado postprandial, por lo que las mediciones en ayunas no siempre son representativas de la media diaria.

Las ventajas de la utilización de las determinaciones postprandiales de lípidos en plasma son muchas, entre ellas, la simplificación de la toma de muestras ya que no precisaría de ayuno (el cual puede ser perjudicial para los pacientes diabéticos por el riesgo de hipoglucemias), el ahorro de los costes globales del ayuno, etc.

Por otro lado, existen limitaciones de las determinaciones postprandiales como son las mediciones de LDL que pueden ser menos precisas e infraestimarse, necesitando utilizar la fórmula de Friedewald si los TG son mayores de 400 mg/dl, así como la necesidad de establecer puntos de corte de TG postprandiales.

En el año 2013, el American College of Cardiology y la American Heart Association indican que no se requiere el ayuno para la estimación del riesgo de ECV aterosclerótica. Sin embargo, recomiendan realizar un panel de lípidos en ayunas antes de iniciar tratamiento con estatinas para calcular el LDL, así como en personas con TG por encima de 500 mg/dl. Evidencias recientes concluyen que las determinaciones en ayunas no son esenciales para evaluar el RCV, pero tienen especial valor en el diagnóstico de las dislipemias y previo al inicio del tratamiento

hipolipemiante, pudiendo utilizarse las mediciones de lípidos postprandiales en la mayoría de las situaciones. Por ello, las mediciones en ayunas y postprandiales no deben considerarse como excluyentes entre sí, sino complementarias (125).

En este sentido, estudios previos han explorado los mecanismos subyacentes a la relación entre el metabolismo lipídico postprandial y el mayor riesgo de aterogénesis, por lo que la respuesta lipémica postprandial ha cobrado importancia recientemente. El principal marcador del estado postprandial son los TG postprandiales, considerados por primera vez en 1992, por Patsch, como un factor independiente de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. Este proceso se ha asociado con una mayor oxidación e inflamación, que se asocia con daño del endotelio vascular (126).

En un artículo reciente de nuestro grupo de investigación, hemos demostrado como la respuesta lipémica postprandial aumenta progresivamente según el estado de no diabetes, prediabetes y diabetes. Además, sugiere como la lipemia postprandial es mayor en los pacientes con insulinoresistencia (IR) hepática, respecto a los que presentan IR muscular o no presentan ningún tipo de IR (127). Previamente en 2015 habíamos demostrado el beneficio de la dieta Mediterránea en la disminución de la incidencia de diabetes y como los diferentes patrones dietéticos interaccionaban según el fenotipo de IR de los pacientes diabéticos, demostrando como la dieta baja en grasa presentaba mayor beneficio para los sujetos con IR hepática, mientras que la dieta mediterránea era beneficiosa tanto para los sujetos con IR muscular como en aquellos que presentaban combinación de IR muscular y hepática (128). Por ello, el estado postprandial puede ser un factor importante para comprender los posibles efectos cardioprotectores de la dieta Mediterránea en los sujetos diabéticos.

La edad, el sexo y el índice de masa corporal (IMC) son, entre otros, moduladores de la lipemia postprandial (129). Además, diversas variantes genéticas también han demostrado influir en la respuesta lipémica, por ejemplo, ApoA5, GCKR y PLIN (130).

Los cambios metabólicos que ocurren en pacientes diabéticos contribuyen a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En este sentido, se ha sugerido a la lipemia postprandial exagerada como un predictor independiente de enfermedad cardiovascular (ECV). Por lo tanto, las últimas evidencias han vinculado la respuesta de triglicéridos postprandiales a la incidencia de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular (90, 131).

2.2. Metabolismo de quilomicrones, VLDL y

remanentes

Los triglicéridos en condiciones de ayuno se transportan, sobre todo, en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, que contienen Apo B100), sintetizadas en el hígado (132). Las VLDL se convierten en remanentes de VLDL (IDL, lipoproteínas de densidad intermedia) por la acción de la lipoproteína lipasa (LPL) de las células endoteliales. Las IDL se enriquecen en la circulación sanguínea con Apo E, ligando del receptor-LDL (133).

Sin embargo, durante el período postprandial, los TG se transportan en los quilomicrones (QM, que contienen Apo B48) y sus remanentes. Éstos son sintetizados y excretados por los enterocitos para transportar la grasa de la dieta a los tejidos periféricos (132). Mientras que los niveles de TG en plasma presentan gran variabilidad a lo largo del día, sobre todo en el estado postprandial en relación al tipo de ingesta, los niveles de c-LDL y c-HDL permanecen más estables y con menor variabilidad. De hecho, en estudios recientes, se objetivó un incremento importante de los niveles de Apo B48, en correlación con los niveles de TG, tras un test de sobrecarga oral grasa (FLT), no ocurriendo esto con los niveles de Apo B100.

Tanto las VLDL como los QM presentan Apo CII en su superficie, un cofactor requerido para la hidrólisis de los TG por la LPL, lo que facilita la unión de estas

lipoproteínas al endotelio vascular para la transferencia de los TG a los tejidos periféricos.

En condiciones fisiológicas, a través del receptor de LDL (r-LDL) se internalizan las IDL a nivel hepático, degradándose las lipoproteínas y eliminándose el colesterol a nivel intestinal mediante secreción biliar. A pesar de ello, una parte de estas IDL se transforman en LDL por la acción de la lipasa de los TG hepáticos (HTGL), enzima localizada en los sinusoides hepáticos.

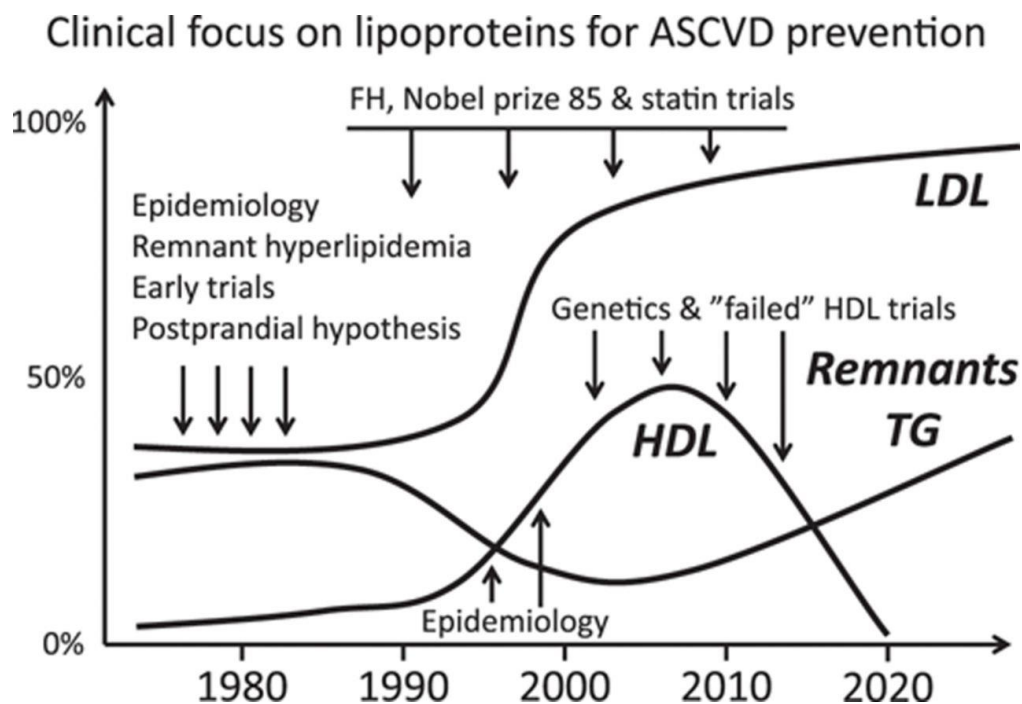
El término genérico "lipoproteínas ricas en triglicéridos" (TRLs-TG) hace referencia a los quilomicrones y las VLDL, los cuales han sido objeto de remodelación dinámica en el plasma. Los niveles plasmáticos de TRLs-TG y sus remanentes aumentan en el postprandio de forma significativa y se relacionan con un incremento del RCV, lo cual es independiente de los niveles de c-LDL, c-HDL y TG en ayunas. La lipólisis de las TRLs-TG por la lipoproteína lipasa (LPL) da como resultado la formación de partículas más pequeñas, remanentes pobres en TG y enriquecidos en ésteres de colesterol (134, 135).

2.3. Importancia de los niveles de TG, TRLs-TG y RC postprandiales

A lo largo del tiempo, ha habido cambios sobre la importancia de las diferentes clases de lipoproteínas para la reducción de la ECV arteriosclerótica. En torno a 1980, se aconsejaba en paralelo tratar los niveles elevados de LDL y TG. Sin embargo, a partir de entonces y hasta 2011, la mayoría de las recomendaciones se centraron en las cifras de LDL, debido a la demostración de mutaciones en el receptor de LDL como causa de la hipercolesterolemia familiar (HF), la asociación de cifras de LDL elevadas y el desarrollo de ECV prematura, el desarrollo de las estatinas y grandes

ensayos clínicos sobre la reducción del LDL y la reducción de ECV aterosclerótica y muerte por todas las causas. Durante ese período de tiempo, los triglicéridos fueron en gran medida ignorados. A partir del 2011, debido a los ensayos clínicos fallidos sobre el tratamiento de las cifras bajas de HDL y regresando a la hipótesis de Zilversmit de que la aterogénesis es un fenómeno postprandial causado por altos niveles de lipoproteínas ricas en TG (TRLs-TG), se ha incrementado el interés clínico y científico en las TRLs-TG y el colesterol en los remanentes (136). (**Figura 4**)

Figura 4: Cambios en el interés de las diferentes clases de lipoproteínas para la reducción de la ECV aterosclerótica. Abreviaturas: ASCVD= enfermedad cardiovascular aterosclerótica. FH= hipercolesterolemia familiar. Obtenido de: Børge G. Nordestgaard *Circ Res.* 2016;118:547-563.

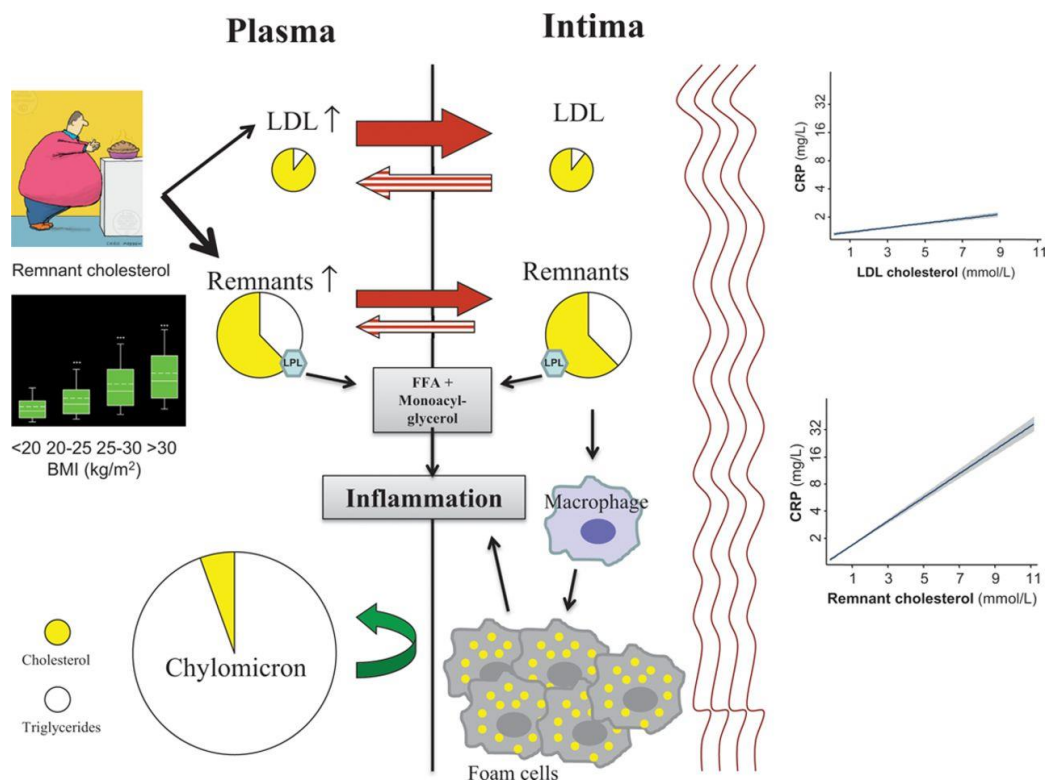


Las nuevas evidencias basadas en la epidemiología, la genética y la biología, sugieren que los TG y las TRLs-TG, son predictores fuertes e independientes del desarrollo de ECV aterosclerótica, así como de mortalidad por enfermedad cardiovascular, por cáncer y todas las causas. Cabe destacar las conclusiones de un

estudio que combinó las poblaciones del Copenhagen City Heart Study y la Copenhagen General Population Study, con cerca de 100.000 individuos, en los que las elevadas concentraciones de triglicéridos postprandiales por encima de 580 mg/dl (6,6 mmol/l), en comparación con los individuos con niveles de 70 mg/dl (0,8 mmol/l), presentaron un riesgo 5,1 veces mayor de infarto agudo de miocardio (IAM), 3,2 veces de derrame cerebral y 2,2 veces de mortalidad por todas las causas (137).

Los posibles mecanismos por los que las TRLs-TG aumentan el riesgo de ECV arteriosclerótica implican tanto la aterogénesis como la trombogénesis. Los elevados niveles de TRLs-TG, pueden dar lugar a inflamación de bajo grado a nivel de todo el cuerpo, objetivándose un aumento de la PCR en plasma. El colesterol en los remanentes (colesterol total menos c-HDL y c-LDL) es el colesterol contenido en las TRLs-TG. El aumento de TG y RC produce inflamación de bajo grado en la íntima arterial a través de la hidrólisis de triglicéridos y colesterol y formación de células espumosas. Los QM son demasiado grandes para cruzar la barrera endotelial y, por tanto, no pueden entrar en la íntima y causar aterosclerosis. Los remanentes, de tamaño mediano, pueden entrar en la íntima, aunque a menor velocidad que las LDL pequeñas, quedando atrapadas (por tener un mayor tamaño molecular) y es más difícil volver al lumen arterial. La lipoprotein lipasa (LPL) de la superficie endotelial degrada los TG mediante hidrólisis, liberando ácidos grasos y monoacilglicerol, ambos tóxicos para los tejidos, lo que produce inflamación local de bajo grado, así como la LPL estimula la formación de células espumosas lo que contribuye al desarrollo de aterosclerosis (136). **(Figura 5).**

Figura 5: Papel sugerido de los triglicéridos y el colesterol remanente elevados en plasma en el desarrollo de aterosclerosis. Obtenido de: Børge G. Nordestgaard *Circ Res.* 2016;118:547-563.



Las concentraciones de c-LDL y RC están altamente correlacionadas. En un estudio reciente, el c-LDL y el RC postprandiales se asociaron igualmente al riesgo de cardiopatía isquémica, sin embargo, sólo las concentraciones de RC postprandiales se asociaron con el aumento de mortalidad por todas las causas (138).

En Estados Unidos, la NHANES ha monitorizado los biomarcadores de riesgo de ECV durante más de 3 décadas. La prevalencia de hipertrigliceridemia fue el 31% de la población adulta de Estados Unidos con un nivel de triglicéridos >150 mg/dl (139). Tradicionalmente, las guías de práctica clínica consideran que el nivel normal de triglicéridos en ayunas es de 150 mg (1,7 mmol/l) (135, 139). Los niveles de triglicéridos también se clasifican como normales (<150 mg/dl), en el límite alto (entre 150-199 mg/dl), altos (entre 200-499 mg/dl) o muy altos (>500 mg/dl) después de 12

horas de ayuno, pero estos valores de TG varían en las diferentes guías (135, 140). Las recomendaciones de la European Atherosclerosis Society sostienen que el objetivo terapéutico de los niveles de triglicéridos en plasma en ayunas por debajo de 1,7 mmol/L o 150 mg/dl, puede proporcionar un beneficio adicional en la prevención cardiovascular.

Se ha informado que los altos niveles de TG postprandiales se correlacionan con una gran cantidad de partículas remanentes en la población general y, además, se ha propuesto que en aquellas situaciones en las que el hígado induce una sobreproducción de VLDL, como la obesidad central, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipercolesterolemia familiar combinada, los mecanismos catabólicos de los quilomicrones y las VLDL están saturados. La saturación de estos mecanismos ocasiona la acumulación de restos de VLDL y quilomicrones, una menor concentración de HDL-c y la activación de leucocitos y células endoteliales por los remanentes y los ácidos grasos.

Un metaanálisis reciente realizado por Mihos et al. (141) estableció que la concentración de TG > 2.5 mmol/l (>220 mg/dl) en cualquier momento después de un test con sobrecarga oral grasa debe considerarse como una respuesta lipémica postprandial exagerada, lo que sugiere una menor flexibilidad metabólica, es decir, una menor capacidad de adaptación para mantener estable el medio interno. En base a estas evidencias, la identificación de la baja flexibilidad metabólica, tras un test de provocación como el test de sobrecarga oral grasa (FLT), es especialmente importante en los sujetos diabéticos y con síndrome metabólico para disminuir su riesgo cardiovascular.

Muchas evidencias sustentan el desarrollo de mediciones postprandiales de TG para fines clínicos y de investigación. Un grupo de expertos científicos y clínicos, así como un metaanálisis reciente de 113 estudios realizados en personas sanas, sugirieron que las personas con TG en ayunas entre 89-180 mg/dl se beneficiarían de la determinación de niveles postprandiales, debido a la variabilidad interindividual.

Sin embargo, aquellas personas con una concentración de TG en ayunas menor de 1 mmol/l (<89 mg/dl) generalmente no tienen una respuesta exagerada ni tardía de TG, aunque presentaran dislipemia u obesidad. Por otro lado, la mayoría de los que presentaron concentraciones de TG en ayunas superiores a 2 mmol/l (>180 mg/dl) presentan una respuesta postprandial exagerada y tardía de TG. Por lo que en estos dos últimos casos, no sería tan útil la realización de determinaciones postprandiales (142).

2.4. Factores moduladores de la lipemia postprandial

La lipemia postprandial está modulada por factores fisiológicos (edad, sexo), genéticos, ambientales (ejercicio físico, tabaco, alcohol), y situaciones patológicas (resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, obesidad, enfermedad cardiovascular, virus de la inmunodeficiencia humana) lo cual explica la gran variabilidad interindividual.

2.4.1. Factores fisiológicos

2.4.1.1. Edad

Los niveles de TG postprandiales, como principal marcador de la respuesta lipémica postprandial, aumentan con la edad, así como en relación a los niveles de TG basales. Por otro lado, a medida que aumenta la edad, disminuye la capacidad de respuesta a una sobrecarga oral grasa, debido a una menor flexibilidad metabólica. Además, se relacionan inversamente con los niveles de c-HDL. Cabe destacar, las variaciones en la actividad de la LPL con la edad, lo cual puede deberse al aumento de peso que se produce de forma fisiológica con el crecimiento y la edad.

2.4.1.2. Género

Otro de los factores que modulan la respuesta lipémica postprandial es el género. En un estudio de Couillard y col (143), se analizó las diferencias en la lipemia postprandial tras la ingesta de una comida grasa entre hombre y mujeres. Sus resultados mostraron que los hombres presentan una mayor respuesta de TG y un retraso en el pico postprandial, lo cual sugiere un aclaramiento de TG más lento por modificación en la actividad de la LPL y el aumento de la producción hepática de VLDL al final del postprandio. Esto podría explicar en parte el mayor riesgo cardiovascular en los hombres, respecto a las mujeres. Sin embargo, las mujeres presentaron una menor respuesta lipémica postprandial, en parte debida a una mayor actividad lipolítica de la LPL y a los niveles de estrógenos.

Tras una sobrecarga oral grasa, la respuesta lipémica postprandial es mayor en los hombres que en las mujeres, debido a que éstas presentan una mayor actividad de la LPL y un aclaramiento más rápido de las fracciones lipídicas. Así, un estudio de Van Beek y col (144), demostró el papel de los estrógenos en las mujeres menopáusicas y su relación con la lipemia postprandial. Compararon la lipemia en dos grupos de mujeres, antes y después de la menopausia, sin diferencias entre ambos grupos en cuanto a niveles de lípidos (incluido el c-HDL), genotipo de *APOE*, actividad de la LPL e índice de masa corporal (IMC). Dicho estudio demostró que las mujeres postmenopáusicas presentan una mayor respuesta de los TG postprandiales, en relación con los niveles bajos de estrógenos, como el estradiol que ejerce efectos sobre el receptor LDL y aumenta la producción de óxido nítrico, lo que favorece tanto el aclaramiento de los remanentes de QM como la vasodilatación y acción de la LPL.

2.4.2. Factores genéticos

A pesar de que se ha secuenciado la totalidad del genoma humano, aún no se conocen la mayoría de los genes implicados en el desarrollo de la ECV. En los últimos años se han identificado un amplio número de variaciones genéticas en los locus involucrados en el metabolismo lipídico, que determinan la gran variabilidad individual en la respuesta lipémica postprandial (145, 146).

2.4.2.1. Grupos étnicos

La respuesta lipémica postprandial depende del grupo étnico de cada individuo, como se ha sugerido en diversos estudios. En un estudio de 2004, se sugiere que los niveles de remanentes de colesterol vehiculizados por QM son menores en japoneses que en caucásicos (147). Por otro lado, otro estudio objetivó que tanto la insulinemia como la glucemia postprandial son mayores en el sur de Asia en comparación con algunas regiones del Norte de Europa y Latinoamérica (148).

No obstante, no se han encontrado diferencias en la sensibilidad periférica a la insulina ni en los niveles de TG. Tampoco son conocidos los mecanismos por los cuales se producen estas diferencias raciales, aunque se ha implicado a la LPL como posible regulador.

2.4.2.2. Polimorfismos genéticos

La hipertrigliceridemia postprandial puede estar influenciada por diferentes variantes genéticas, que pueden causar un mayor riesgo de ECV aterosclerótica. Recientes estudios respaldan la complejidad de la respuesta lipémica postprandial en la que están implicados numerosos polimorfismos involucrados en diversas vías metabólicas. En la mayoría de los casos se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), es decir, aquellos en los que la variación de la secuencia de ADN

afecta solo a un nucleótido. Por otro lado, también hay evidencias sobre la combinación de alelos que se encuentran en desequilibrio de unión y que tienden a transmitirse conjuntamente (haplotipos).

Específicamente, se han identificado 4 polimorfismos en genes que regulan la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) que están asociados con los niveles de TG y enfermedad coronaria, causando una pérdida de la función de la LPL y de ApoA5, y una ganancia de la función de ANGPTL4 y de ApoC3 (149). Además, otra evidencia muestra cómo la sobreexpresión de ApoC3, a través de la inhibición de la LPL, presente en estados de hipertrigliceridemia se asocia significativamente con el riesgo cardiovascular. Por otro lado, los polimorfismos en el gen de la ApoA5, un activador de la LPL, se asociaron con un aumento en los niveles plasmáticos de TG y del riesgo de enfermedad coronaria (150).

Por lo tanto, resulta interesante identificar aquellos polimorfismos que influyen en la respuesta lipémica postprandial, esencial en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular de los pacientes diabéticos.

2.4.3. Factores ambientales

2.4.3.1. Ejercicio físico

El ejercicio físico ejerce un papel beneficioso modulando el metabolismo de las lipoproteínas postprandiales. De hecho, se ha demostrado como en sujetos sanos, se produce un descenso en los niveles de TG en ayunas y de QM en el postprandio, después de la realización de ejercicio físico moderado, lo que se atribuye al aumento del catabolismo de las TRLs-TG. Aunque para algunos autores la realización de ejercicio de baja intensidad mejora la respuesta lipémica al disminuir la actividad de la LPL (151), para otros autores, es necesario la realización de ejercicio de alta intensidad para conseguir dicho efecto (152, 153).

2.4.3.2. Tabaco

Según las evidencias actuales, se sugiere que el tabaco modifica la respuesta lipémica postprandial independientemente del resto de factores ambientales. Axelsen et al (154), observaron que los sujetos fumadores presentaban un aumento del 50% en los TG postprandiales, pero esto no ocurría en los TG basales. Por otro lado, Mero et al (155), demostraron que el tabaco no conseguía aumentar los niveles de Apo B100, pero sí de Apo B48, relacionándose el consumo de tabaco con el aumento de las lipoproteínas de origen intestinal.

2.4.3.3. Alcohol

Se ha objetivado que el alcohol también ejerce un efecto importante sobre el metabolismo postprandial, ya que se ha visto que el consumo de etanol con los alimentos aumenta los niveles de VLDL y la síntesis de ácidos grasos (156), así como también reduce el aclaramiento de los TG en plasma (157). De hecho, un estudio reciente, demostró como la adición de 47,5 g de alcohol a una sobrecarga oral de grasa provocó que los niveles de TG aumentaran un 60%, en comparación con los que sólo ingirieron la sobrecarga grasa (158).

2.4.4. Condiciones patológicas

2.4.4.1. Resistencia a la insulina

Como hemos comentado previamente, la dislipemia aterogénica de los pacientes diabéticos se caracteriza por hipertrigliceridemia, niveles bajos de c-HDL y partículas de c-LDL pequeñas y densas. Los sujetos con RI presentan niveles más elevados de remanentes de colesterol, basales y postprandiales, en comparación con sujetos

sanos. Por otro lado, en la diabetes está alterado el mecanismo de control que ejerce la hiperinsulinemia en la síntesis de VLDL hepática.

2.4.4.2. Hipertrigliceridemia

Los niveles elevados de TG en ayunas (especialmente por encima de 180 mg/dl) y el incremento de las partículas de VLDL circulantes, se relacionan con una respuesta lipémica postprandial exagerada y prolongada, independientemente de otros factores. Es posible que una menor actividad de la LPL alargue hasta 4 veces la vida media de las TRLs-TG, sobre todo de origen intestinal.

2.4.4.3. Obesidad

Además de su capacidad para modificar el perfil lipoproteico con el aumento en la síntesis hepática de VLDL, la obesidad se considera otro factor modulador de la lipemia postprandial y se ha asociado con presentar respuesta lipémica postprandial exagerada. Sabemos que la obesidad se asocia con hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia, las cuales predicen una respuesta lipémica postprandial exagerada. No obstante, incluso individuos obesos que no presenten ninguna de estas dos situaciones, tienen niveles más elevados de TG postprandiales que los sujetos no obesos.

Goldberg et al, observó una correlación positiva entre la actividad de la LPL y la respuesta postprandial de TG en sujetos no obesos, en comparación con obesos, lo que sugiere que la relación entre la actividad de la LPL y las lipoproteínas postprandiales no tienen un patrón definido en la obesidad. Además, cabe destacar el concepto de “obesos metabólicamente sanos”, el cual, hace referencia a aquellos sujetos con obesidad o sobrepeso pero que desde el punto de vista metabólico están sanos por presentar mayor flexibilidad metabólica, menor respuesta de TG

postprandiales y menor inflamación, en comparación con sujetos metabólicamente enfermos con normopeso (159).

2.4.4.4. Enfermedad cardiovascular

Aquellos sujetos que presentan antecedentes de un evento cardiovascular, tienen niveles más elevados de TG postprandiales, así como una respuesta lipémica postprandial más prolongada que los sujetos sanos, independientemente de las cifras de TG en ayunas (160, 161).

2.4.4.5. Virus de la inmunodeficiencia humana

Los pacientes VIH positivos, además de la dislipemia secundaria al tratamiento antirretroviral, presentan una mayor respuesta lipémica postprandial independientemente del tratamiento. Por otro lado, la lipodistrofia que pueden presentar estos pacientes ocasiona trastornos en el almacenamiento de los TG vehiculizados por los QM.

2.5. Lipemia postprandial y diabetes mellitus tipo

2

La lipemia postprandial puede ser un factor esencial en el RCV de los pacientes con DM2, ya que se ha demostrado que los niveles elevados de TG constituyen un predictor independiente del desarrollo de enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas (162-165), así como el aumento de las TRLs-TG se relaciona con la gravedad de la ateromatosis coronaria en estos pacientes (166).

A veces las alteraciones lipoproteicas dependientes de TG no son evidentes basalmente (en ayunas), sin embargo, pueden ponerse de manifiesto en el estado

postprandial. Por lo tanto, el estudio de la lipemia postprandial mediante un test de sobrecarga oral grasa puede permitir conocer con mayor profundidad los trastornos metabólicos y lipoproteicos que subyacen en los pacientes diabéticos y que son responsables del mayor potencial aterogénico de éstos.

Es bien conocido el perfil aterogénico de la dislipemia de los pacientes diabéticos, caracterizada por partículas LDL pequeñas y densas, niveles bajos de c-HDL y elevados de TG.

Por otro lado, debido a la alteración del mecanismo de control que ejerce la insulina en la inhibición de la lipólisis del tejido adiposo (167, 168) y en la síntesis de VLDL hepática (169), los pacientes diabéticos presentan elevados niveles de AG libres. Además, presentan una mayor producción de ApoB100 a nivel hepático (170) y una menor actividad de la LPL (171, 172), que también está mediada por acción de la insulina.

Esta actividad deficiente de la LPL es fundamental en la respuesta lipémica postprandial, aunque aún no hay evidencias suficientes del desencadenante de las múltiples alteraciones enzimáticas y lipoproteicas asociadas. Además, se han descrito alteraciones cualitativas en las apolipoproteínas, como es la glicación, pero aún no se conoce el efecto que puede tener sobre la afinidad con la LPL.

Por todo ello, y por la aparición de los QM tras la ingesta, que los pacientes con DM2 presenten una mayor respuesta lipémica postprandial que los sujetos sanos, aunque los resultados de algunos estudios son controvertidos. Asimismo, un estudio objetivó que los familiares de primer grado de pacientes diabéticos y con RI, pero con tolerancia normal a la glucosa, presentaban mayor lipemia postprandial, respecto a los sujetos sin antecedentes familiares, lo que explica que la influencia de la RI en el metabolismo lipídico sea más precoz que en el de la glucosa (173).

Los sujetos con DM2 y enfermedad coronaria presentan partículas de TRLs-TG con más ApoE que los sujetos sanos, lo que explica la mayor captación de estas lipoproteínas por los macrófagos, transformándose éstos en células espumosas, contribuyendo así a la aterogénesis.

2.6. Lipemia postprandial y riesgo cardiovascular

No es hasta los años setenta cuando Zilversmit postula su hipótesis de que la aterosclerosis es un fenómeno postprandial. Actualmente, conocemos como el metabolismo postprandial puede provocar estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad, así como hiperactividad simpática. Todos estos fenómenos contribuyen al desarrollo y progresión de la aterosclerosis. La dislipemia aterogénica o diabética que se caracteriza por el aumento en los niveles de TG, el descenso en las cifras de c-HDL y las partículas de c-LDL pequeñas y densas, representan un importante factor de riesgo en el desarrollo de ECV.

Se han publicado multitud de estudios que resumen la importancia de la hipertrigliceridemia postprandial con el riesgo de eventos cardiovasculares. Así, el estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) con casi 3.000 sujetos, demostró la mayor utilidad de la determinación de los TG postprandiales para estratificar el RCV que los TG en ayunas (174). Otro estudio realizado en Dinamarca, con cerca de 13.000 sujetos, objetivó la relación que había entre los niveles elevados de TG postprandiales y el mayor riesgo de eventos coronarios y de muerte (90).

Más recientemente, un estudio prospectivo con cerca de 27.000 mujeres sanas, con 11 años de seguimiento, demostró que la determinación de los TG postprandiales era la más importante y poderosa, en comparación con el resto de determinaciones de fracciones lipídicas en ayunas, en cuanto a la predicción de eventos cardiovasculares (175).

En conclusión, la determinación de la lipemia postprandial resulta especialmente interesante dada su estrecha relación con el desarrollo de ECV, sobre todo, en sujetos con alteración metabólica como es la diabetes y la obesidad. Aunque no sea un procedimiento habitual, la medición de los niveles de TG postprandiales pueden resultar de mayor utilidad para valorar la flexibilidad metabólica y estratificar el riesgo cardiovascular, en comparación con las mediciones clásicas realizadas en ayunas.

III. HIPÓTESIS

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha convertido en un importante problema de salud a nivel mundial debido a su alta prevalencia, asociación con la enfermedad cardiovascular (ECV), coste económico y mortalidad. El desarrollo de la enfermedad se atribuye a una combinación de factores genéticos predisponentes y factores ambientales que actuarían como desencadenantes (176).

La evidencia actual sugiere que la concentración plasmática de triglicéridos (TG) postprandiales se asocia con la incidencia de ECV (90, 131, 177, 178). Estudios genéticos que utilizan un diseño de aleatorización mendeliana han demostrado que las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRLs-TG) se asocian de manera causal con la ECV (179, 180). En este contexto, estudios previos han demostrado que los pacientes con DM2 tienen una respuesta lipémica postprandial (PPL) prolongada y exagerada que se asocia con un mayor riesgo de ECV (181). Además evidencias recientes sugieren que las concentraciones de colesterol en los remanentes (RC) se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria (138).

Según las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) (182), varios patrones de alimentación son adecuados para el tratamiento de la DM2 y el estado de prediabetes, incluyendo la dieta Mediterránea (DMed), la dieta DASH (del inglés Dietary Approaches to Stop Hypertension) y las dietas vegetarianas. Específicamente, la DMed conduce a la formación de un número reducido de partículas TRLs-TG de mayor tamaño en comparación con otros patrones dietéticos, lo que podría ser parcialmente responsable del menor riesgo cardiovascular que presentan los países mediterráneos (183).

Sin embargo, no hay información del efecto de una intervención dietética a largo plazo sobre la respuesta lipémica postprandial en pacientes DM2 con enfermedad cardiovascular establecida. Por lo tanto, nuestra hipótesis pretende demostrar que el consumo a largo plazo de uno de los dos patrones dietéticos saludables [dieta mediterránea rica en aceite de oliva o dieta baja en grasas] podría modular

favorablemente la respuesta lipémica postprandial y el colesterol en los remanentes en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. La hipótesis nula sería que estos pacientes con DM2 no presentaran mejoría de dicha respuesta con ninguno de estos dos patrones dietéticos.

IV. OBJETIVOS

1) OBJETIVO PRIMARIO:

El objetivo primario de este estudio es analizar si el consumo a largo plazo de dos patrones de dieta saludables como son la dieta mediterránea rica en aceite de oliva (DMed) o la dieta baja en grasas (dieta BG) se asocia con una mejora de la respuesta lipémica postprandial (PPL) en los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria, dentro del estudio CORDIOPREV (NCT00924937). Para dar respuesta a este objetivo se determinarán los niveles de triglicéridos (TG) y lipoproteínas ricas en triglicéridos postprandiales (TRLs-TG).

2) OBJETIVO SECUNDARIO:

El objetivo secundario de este estudio fue analizar si el consumo a largo plazo de dos patrones de dieta saludables (dieta Mediterránea o dieta baja en grasa) se asocia con una mejora en los niveles de remanentes de colesterol (RC) en esta población de pacientes diabéticos.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

El estudio CORDIOPREV es un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, simple ciego y controlado, en prevención secundaria cardiovascular que incluye a 1.002 pacientes. El principal objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de una dieta mediterránea (DMed) rica en aceite de oliva en comparación con una dieta baja en grasas (DBG) para prevenir nuevos eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con patología coronaria previa. Los detalles del estudio se encuentran recogidos en la web *clinicaltrials.gov* (NCT00924937).

Al inicio, a los participantes del estudio CORDIOPREV se les realizó un test de sobrecarga oral grasa (FLT) usando una comida ajustada al peso (0.7 g de grasa y 5 mg de colesterol por kg de peso corporal) con 12% SFA, 10% PUFA, 43% MUFA, 10% de proteína y 25% de carbohidratos (CHO). Los participantes fueron aleatorizados a las dos dietas del estudio: dieta BG y DMed. Las composiciones respectivas fueron: a) dieta BG: <30% de grasa (12-14% de MUFA, 6-8% de PUFA, <10% de SFA) y b) DMed: 35% de grasa (22% de MUFA; 6% de PUFA; 10% SFA). Para garantizar que la principal fuente de grasa de la DMed fuera idéntica para todos los pacientes de este grupo, los investigadores del estudio proporcionaron a los participantes el aceite de oliva consumido durante el período de intervención. Se proporcionaron paquetes de alimentos que incluían alimentos bajos en grasa (cereales, galletas, pasta, etc.) para los pacientes aleatorizados al grupo de dieta BG. Las dietas se siguen durante cinco años además del tratamiento convencional para la enfermedad coronaria.

2. Población de estudio

Los pacientes fueron reclutados desde noviembre de 2009 hasta febrero de 2012, principalmente en el Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba, España), pero también de otros hospitales dentro de las provincias de Córdoba y Jaén. Los criterios de inclusión y exclusión han sido reportados previamente (184). Los pacientes incluidos en el estudio de ambos sexos, hombres y mujeres, eran elegidos si tenían entre 20 y 75 años de edad y si habían presentado un evento coronario de más de seis meses de evolución, con respecto a la fecha de inclusión en el estudio, que no tuvieran enfermedades graves o expectativa de vida menor de cinco años y que estuvieran dispuestos a seguir una intervención dietética a largo plazo durante cinco años de duración. Los criterios de inclusión y exclusión se encuentran detallados en la **Tabla 8**.

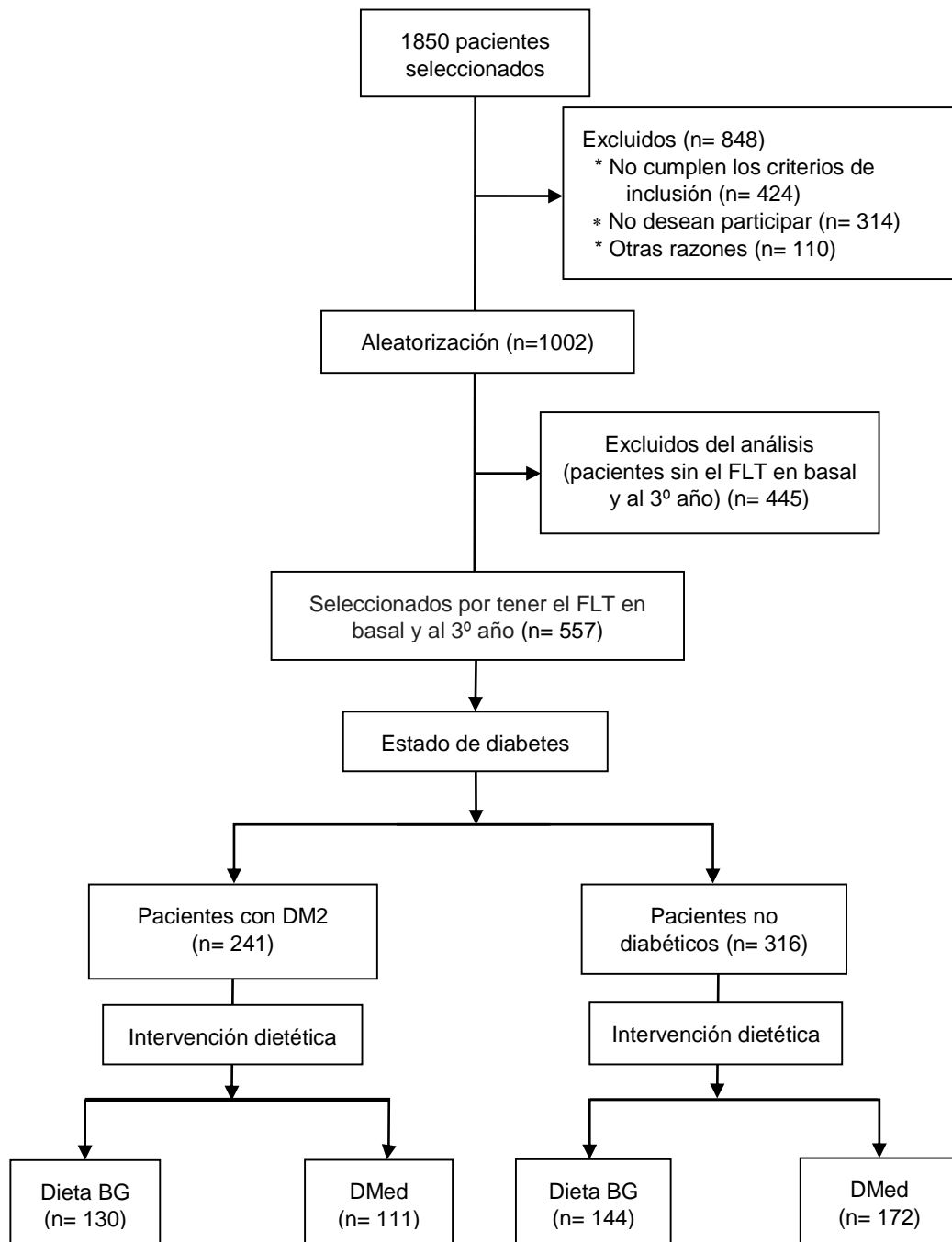
Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. El protocolo de prueba y todas las enmiendas fueron aprobados por los comités de ética locales, siguiendo la declaración de Helsinki y las buenas prácticas clínicas.

Para este análisis en particular, se seleccionaron los pacientes que tenían realizado un test de sobrecarga oral grasa (FLT) al inicio del estudio y a los tres años de la intervención dietética ($n = 557$). De los 241 pacientes con DM2, 130 consumían la dieta BG y 111 la DMed. Mientras que en los no diabéticos ($n = 316$), 144 consumían la dieta BG y 172 la DMed (**Figura 6**).

Tabla 8. Criterios de inclusión y exclusión del estudio CORDIOPREV (184).

Edad para ser elegible	- 20 a 75 años.
Género para ser elegible	- Ambos.
Voluntarios sanos	- No.
Criterios de Inclusión	<ul style="list-style-type: none"> - Patología coronaria inestable - IAM - Angina inestable - Angina estable crónica con alto riesgo de evento cardiovascular
Criterios de Exclusión	<ul style="list-style-type: none"> - Edad <20 o >75 años (o esperanza de vida inferior a 5 años). - Pacientes con una revascularización programada con < 6 meses antes de su inclusión en el ensayo. - Grado II-IV de insuficiencia cardiaca (<i>New York Heart Association</i>). - Disfunción ventricular izquierda con una FEVI < 35 %. - Incapacidad o impedimento para seguir el protocolo. - Pacientes con DM2 severa o no controlada, o aquellos con insuficiencia renal con creatinina plasmática > 2 mg/dl. - Otras patologías crónicas: enfermedades psiquiátricas, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, neoplasia activa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades digestivas.

Figura 6: Diagrama de flujo de los pacientes del estudio CORDIOPREV seleccionados y aleatorizados según el test de sobrecarga oral grasa (FLT).



3. Aleatorización

Las variables usadas para la aleatorización fueron: 1) género (hombre/mujer); 2) edad (≤ 60 años/ > 61 años) y 3) historia de IAM previo (sí/no). Con las combinaciones posibles de esas 3 categorías se crearon 8 grupos con los que se aleatorizó a los pacientes a los 2 grupos de intervención. Este proceso de aleatorización se llevó a cabo por la Escuela Andaluza de Salud Pública, expertos en el proceso de aleatorización de pacientes en estudios de intervención. La dieta asignada al paciente fue comunicada por teléfono utilizando un sistema de codificación por el que el grupo de la Escuela Andaluza de Salud Pública encargado de randomización asignaba al paciente a uno u otro grupo con el fin de actuar manteniendo el ciego simple.

4. Intervención dietética

4.1 Generalidades y visitas

La intervención dietética realizada en el estudio CORDIOPREV está siendo llevada a cabo por un grupo de dietistas especializadas. Estas dietistas se encargan de las directrices a seguir en cada grupo de intervención, de la revisión de los cuestionarios de adherencia a la dieta, así como de la elaboración del material escrito que es proporcionado a los participantes junto con la programación de sesiones grupales periódicas con los participantes en el estudio. Durante el primer año de intervención se diseñaron varias sesiones grupales con el fin de revisar el seguimiento de los pacientes, discutir problemas encontrados durante el seguimiento y proporcionar soluciones para la resolución de los mismos. El objetivo principal de la intervención fue adaptar los hábitos dietéticos de cada individuo al patrón dietético por encima de nutrientes concretos.

La valoración basal de los participantes se llevó a cabo en 2 visitas consecutivas. En cada una de las visitas el paciente se entrevistó personalmente con la dietista durante una hora aproximadamente.

Durante la primera visita, tras la firma de los consentimientos informados, se realizó una valoración por el especialista en Medicina Interna encargado de realizar una valoración física y un cuestionario clínico al paciente. Las medidas antropométricas (peso, estatura, IMC y perímetro de cintura) fueron realizadas en la primera visita por dietistas entrenadas de una forma estandarizada. La medición del perímetro de cintura se llevó a cabo a una distancia media entre la última costilla y la cresta iliaca utilizando una cinta métrica. El cálculo del IMC se llevó a cabo con la fórmula: kg/m^2 . Además, a los participantes se les realizó lo siguiente: extracción de una analítica general, realización de un test de resistencia a la insulina y medición de la lipemia postprandial tras un test de sobrecarga oral grasa (FLT) que se detallará más adelante.

La valoración nutricional de la primera visita incluía una explicación detallada sobre la intervención dietética junto con la realización de los siguientes cuestionarios:

- 1) Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (FFQ) compuesto por 137 ítems con el fin de poder determinar la ingesta dietética general del año previo a la inclusión del paciente.
- 2) Cuestionario para valorar la adherencia a la dieta BG.
- 3) Versión española del “*Minnesota physical activity questionnaire*” para valorar la actividad física de los pacientes.
- 4) Cuestionario SF36 para valorar la calidad de vida de los pacientes.

En la segunda visita, tras la aleatorización, las dietistas revisaron los cuestionarios realizados previamente y proporcionaron recomendaciones dietéticas específicas del

grupo de intervención asignado a cada participante, adecuando la información a las condiciones clínicas de los pacientes (DM2, dislipemia, obesidad, etc.) y proporcionando estrategias para ayudar a éstos a modificar sus hábitos dietéticos manteniéndolos a largo plazo. Todos los participantes recibieron un folleto informativo con recomendaciones dietéticas y recursos para adecuar la frecuencia de consumo, porciones y tamaño de las raciones.

4.2 Descripción de los modelos dietéticos

Los dos patrones dietéticos del estudio CORDIOPREV (dieta mediterránea y dieta baja en grasa) incluyen alimentos de todos los grandes grupos alimenticios sin una restricción específica sobre el consumo calórico. La principal diferencia entre los dos grupos de intervención está en la ingesta de grasa total, así como en su composición cualitativa. La DMed presenta un contenido elevado en el aporte graso, fundamentalmente proporcionado por alimentos ricos en MUFA como el aceite de oliva. En esta dieta en torno al 35% de las calorías provienen de la grasa (22% de MUFA) y el 50% de carbohidratos. Sin embargo, en la dieta BG se encuentra restringido el aporte de grasa, siendo menos del 30% de las calorías provenientes de la grasa (12 -14% de MUFA) y el 55% de carbohidratos.

5 Determinaciones analíticas y bioquímicas

Las determinaciones bioquímicas de los pacientes se obtuvieron tras un período de ayuno de 12 horas. Se tomaron muestras de sangre venosa de la vena antecubital y se recogieron en tubos Vacutainer sin anticoagulante y en tubos que contenían EDTA, y se transfirieron inmediatamente a 4°C. Para minimizar la degradación proteolítica, se añadió un cóctel inhibidor de proteasa (Roche Diagnostic, Alemania) al plasma (40 µL / mL). Las muestras de plasma y suero se congelaron a -80°C para

un posterior análisis bioquímico. Para el estudio del perfil lipídico se determinaron los niveles de CT, c-LDL, c-HDL y TG. Los parámetros séricos se midieron en los analizadores Architect c-16000 (Abbott®, Chicago, Illinois, EE. UU) mediante técnicas espectrofotométricas (métodos colorimétricos enzimáticos): método de hexoquinasa para glucosa y oxidación-peroxidación para colesterol total, c-HDL y TG. El c-LDL se calculó utilizando la fórmula de Friedewald (siempre que el nivel de triglicéridos fuera inferior a 400 mg/dl). Por último, los niveles de PCR se determinaron con una técnica ultrasensible por inmunoturbodimetría y se midió en el analizador Architect c-16000 (Abbott®, Chicago, Illinois, EE.UU).

6 Estudio postprandial. Test de sobrecarga oral grasa

Con el objetivo de analizar el grado de respuesta lipémica postprandial de los pacientes del estudio CORDIOPREV, al inicio del seguimiento se les realizó un test de sobrecarga oral grasa mediante una comida mixta rica en grasa estandarizada. La sobrecarga oral grasa se ha realizado en el momento inicial, a los tres años de seguimiento, y se encuentra programada para realizar en el momento de finalización del período de seguimiento del estudio en todos los participantes.

Antes de la realización de la prueba, los pacientes habían estado en ayunas durante 12 horas pidiéndoles que además se abstuviesen de fumar durante dicho período de ayuno. Además, se les pidió que evitaran las bebidas alcohólicas durante los siete días anteriores. También se les pidió que evitaran la actividad física extenuante el día anterior a la prueba. La hora de comienzo de la prueba se estimó a las 8:00 am, hora a la que los pacientes se personaron en el laboratorio y se les recogieron las medidas antropométricas (peso, altura, circunferencia de cintura, IMC y presión sanguínea) y una muestra de sangre en ayunas.

Las diferentes mediciones bioquímicas se obtuvieron de una muestra de sangre en ayunas y posteriormente de forma horaria durante las 4 horas posteriores tras la comida mixta rica en grasa: 0,7 g de grasa/Kg de peso corporal (12% SFA, 10% de PUFA, 43% MUFA), 10% de proteínas y 25% de hidratos de carbono. Los participantes ingirieron la comida rica en grasas durante unos 20 minutos de duración aproximada, bajo la supervisión de un miembro del equipo de investigación. Durante la realización de la prueba, a los pacientes únicamente se les permitía tomar agua durante las determinaciones postprandiales. Además, mantuvieron bajos niveles de actividad física y no consumieron ningún otro alimento durante las siguientes 5 horas. Se tomaron muestras de sangre para pruebas bioquímicas cada hora durante las siguientes 4 horas, siguiendo las recomendaciones para un FLT propuesto por Mihás et al. en un metaanálisis reciente (141).

7 Análisis estadístico

Las variables se evaluaron para una distribución normal, y las variables asimétricas se normalizaron mediante log₁₀ o transformación de raíz cuadrada. Aquellas variables que permanecieron fuera de la distribución normal, se analizaron utilizando pruebas no paramétricas (prueba U de Mann-Whitney) en cada caso (ver **Tabla 9**). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software PASW Statistics; versión 22.0.0.0 Las variables continuas se compararon usando la "t" de Student (prueba U de Mann-Whitney según corresponda) y el análisis de varianza (ANOVA) según la existencia de dos o más grupos en cada comparación. Los datos se presentan como medias \pm desviación estándar para variables continuas y como frecuencias o porcentajes para variables categóricas. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado. El análisis ANOVA para medidas repetidas también se utilizó para la influencia de la intervención dietética global

(ANOVA global, P para la influencia de la intervención), la cinética de la respuesta (P para el tiempo) y la interacción de ambos factores (P para tiempo*intervención).

Para examinar los efectos diferenciales entre las dietas DMed y dieta BG en las respuestas de TG postprandiales, mientras controlamos el estado de DM2, calculamos la relación de AUC de 3 años sobre el AUC inicial y luego el logaritmo natural transformó el valor, que se distribuyó aproximadamente de forma normal. Luego se aplicó un modelo lineal general con valores transformados con logaritmos naturales como variable dependiente y DM2, Dieta y DM2*. La interacción con la dieta como predictores mientras se controla la edad, el sexo, los TG basales y el IMC basal. Para determinar la influencia de la DM2 en el metabolismo postprandial, utilizamos un modelo lineal general de medidas repetidas de cada parámetro postprandial. Utilizamos el AUC total de los diferentes parámetros postprandiales siguiendo la regla trapezoidal para evaluar la magnitud del cambio durante el estado postprandial, como en trabajos previos de nuestro grupo (185). Todos los análisis se ajustaron por posibles factores de confusión y $P < 0,05$ se consideró significativa.

8 Métodos de obtención bibliográfica

Para la revisión bibliográfica se usó la web (<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) conocida como *PUBMED* y el motor de búsqueda *MEDLINE* ofrecido por la Biblioteca Nacional de los Estados Unidos, utilizándose varias entradas, palabras clave o encabezamientos MeDH del *Index Medicus*. Se empleó a su vez el proveedor de información *Ovid Technologies* al que se accede a través del *Ovid Web Gateway* y la biblioteca virtual Scielo formada por una colección de revistas científicas españolas de ciencias de la salud seleccionadas de acuerdo a unos criterios de calidad preestablecidos.

Todas estas plataformas utilizadas junto con la consulta directa de determinadas revistas científicas se realizó a través de la Biblioteca Virtual del Servicio de Salud Público de Andalucía (SSPA) (<http://www.bvsspa.es/profesionales/>).

Las referencias aparecen presentadas con el estilo o normas de **Vancouver** para la publicación de manuscritos en el ámbito de las [Ciencias de la Salud](#).

VI. RESULTADOS

1. Características basales de los pacientes

En el estudio CORDIOPREV se encuentran incluidos un total de 1002 pacientes de edad comprendida entre los 20 y 75 años que han presentado un evento coronario, al menos en los 6 meses previos a la fecha de inclusión en el estudio. En la **tabla 8** se han mostrado previamente los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Para este análisis en particular, se seleccionaron los pacientes que tenían realizado un test de sobrecarga oral grasa (FLT) al inicio del estudio y a los tres años de la intervención dietética (n = 557) (**Figura 6**). Estos 557 pacientes han sido clasificados en dos grupos en función de su condición diabética (presencia o no de DM2) según los criterios diagnósticos vigentes de DM2 en el momento de entrada en el estudio. De los 241 pacientes con DM2, 130 consumían la dieta BG y 111 la DMed. Mientras que en los no diabéticos (n = 316), 144 consumían la dieta BG y 172 la DMed.

Las características demográficas y metabólicas basales de acuerdo con el patrón dietético se presentan en la **Tabla 9**. En la **Tabla 10** se muestran dichas características según el estado de diabetes y no diabetes. No se mostraron diferencias significativas en los diferentes grupos en parámetros como la edad, IMC, perímetro de cintura, niveles de HbA1c y/o índice HOMA-IR, entre otros. Solo se objetivó diferencias significativas en los niveles de PCRus entre los distintos grupos.

Tabla 9. Características basales de los pacientes según el grupo de intervención dietética.

	DMed n = 283	Dieta BG n = 274	valor de P
Edad (años)	59 ± 9	59 ± 8	0.842
Género masculino n(%)	243(86)	228(83)	0.386
Diabéticos (n/%)	111/39	130/47	0.060
Peso (kg)	84.3 ± 14.3	85.3 ± 14.6	0.479
IMC (Kg/m ²)	30.6 ± 4.3	31.1 ± 4.6	0.362
Glucosa en ayunas (mg/dL)	107 ± 33	108 ± 31	0.310
HbA1c (%)	6.41 ± 1	6.42 ± 1	0.152
HOMA-IR	3.9 ± 3.9	3.8 ± 5.3	0.336
TG en ayunas (mg/dL)	130 ± 64	135 ± 71	0.585
CT (mg/dL)	160 ± 30	158 ± 27	0.453
c-LDL (mg/dL)	91 ± 24	88 ± 22	0.227
c-HDL (mg/dL)	43 ± 10	42 ± 10	0.799
PCRus (mg/dL)	2.6 ± 3.5	3.2 ± 3.7	0.002*
PAS (mmHg)	138±18	138±20	0.677
PAD (mmHg)	77±10	77±11	0.673
Consumidores de alcohol n(%)	216(77)	232(86)	0.064
Consumo de tabaco n(%)	26(9)	30(11)	0.295
Historia de 1 ^{er} grado de EC n(%)	48(17)	43(16)	0.386
Historia de 1 ^{er} grado de DM2 (n/%)	113/40	119/43	0.237

Los valores se representan como media ± desviación estándar (DE). Las variables continuas se compararon mediante la prueba t de Student. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba Chi Cuadrado. *: Valor P calculado utilizando la transformación log10 y el test no paramétrico (prueba U de Mann-Whitney). Abreviaturas: CT: colesterol total; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EC: enfermedad coronaria; HbA1c: hemoglobina glicosilada; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; TG: triglicéridos.

Tabla 10. Características basales de los pacientes según el estado de diabetes.

	Diabetes n = 241	No diabetes n = 316	valor de <i>P</i>
Edad (años)	61 ± 8	58 ± 9	0.082
Género masculino n(%)	201 (83)	270 (85)	0.509
Peso (kg)	86.5 ± 14.9	83.4 ± 13.9	0.409
IMC (Kg/m ²)	31.7 ± 4.4	30.2 ± 4.4	0.583
Glucosa en ayunas (mg/dL)	126 ± 40	93 ± 10	0.001
HbA1c (%)	7.1 ± 0.2	5.9 ± 0.3	0.001
HOMA-IR	4.2 ± 6.4	2.2 ± 1.6	0.001
TG en ayunas (mg/dL)	146 ± 70	123 ± 65	0.094
CT (mg/dL)	158 ± 30	162 ± 32	0.436
c-LDL (mg/dL)	87 ± 25	92 ± 26	0.395
c-HDL (mg/dL)	40 ± 9	45 ± 10	0.065
PCRus (mg/dL)	3.5 ± 3.8	2.6 ± 3.5	0.001
PAS (mmHg)	140 ± 19	137 ± 19	0.058
PAD (mmHg)	77 ± 11	78 ± 11	0.122
Consumidores de alcohol n(%)	193 (80)	262 (83)	0.512
Consumo de tabaco n(%)	26 (11)	32 (10)	0.672
Historia de 1 ^{er} grado de EC n(%)	46 (19)	44 (14)	0.153
Historia de 1 ^{er} grado de DM2 (n/%)	113 (47)	117 (37)	0.016

Los valores se representan como media ± desviación estándar (DE). Las variables continuas se compararon mediante la prueba t de Student. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba Chi Cuadrado. *: Valor P calculado utilizando la transformación log10 y el test no paramétrico (prueba U de Mann-Whitney). Abreviaturas: CT: colesterol total; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EC: enfermedad coronaria; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; TG: triglicéridos.

2. Evaluación de la respuesta lipémica postprandial

Para examinar la magnitud entre las dietas (DMed y dieta BG) ales, se calculó la relación del AUC de TG a los 3 años de seguimiento sobre el AUC de TG basal. Se aplicó un modelo lineal general con valores transformados con logaritmos naturales como variable dependiente y DM2, dieta y DM2*. La interacción con la dieta como predictores mientras se controla la edad, el sexo, los TG basales y el IMC basal.

La **Tabla 11** muestra las respuestas postprandiales de TG, RC y TRLs-TG a los 3 años, según el estado de diabetes tipo 2 o no diabetes de los participantes, en función de cada una de las dos intervenciones. Así, se observó cambios significativos en los pacientes con DM2, con una disminución en la PPL de TG tras la DMed ($P = 0.006$). No se observaron diferencias significativas entre las dietas en pacientes no DM2 (P para la interacción Dieta*DM2 tras la transformación logarítmica natural de la proporción entre el AUC al 3 año y AUC basal = 0.016). La respuesta de PPL RC fue similar a la PPL de TG, con una disminución significativa en los pacientes con DM2 después de la DMed ($P = 0.022$) en comparación con la dieta BG, sin diferencias significativas en los pacientes no DM2 (P de la interacción = 0.009). Sin embargo, la interacción de TRLs-TG no alcanzó significación estadística ($P = 0.114$).

PPL de TG	No DM2	BG	144	1.106	0.064	0.3869	0.0166
		DMed	172	1.096	0.06		
	DM2	BG	131	1.085	0.051	0.0062	
		DMed	112	0.931	0.058		
PPL de Colesterol Remanente	No DM2	BG	81	0.977	0.076	0.1634	0.009
		DMed	98	0.992	0.071		
	DM2	BG	63	1.177	0.08	0.0221	
		DMed	55	0.953	0.085		
PPL de Quilomicrones	No DM2	BG	125	0.603	0.042	0.7546	0.1143
		DMed	174	0.627	0.037		
	DM2	BG	61	0.665	0.053	0.0597	
		DMed	54	0.561	0.056		

Media¹ de AUC al 3º año/ AUC basal.

P-valor² para la comparación entre DMed y dieta BG tras la transformación del logaritmo natural de la proporción entre AUC al 3º año sobre AUC basal.

P-interacción³ para la interacción entre Dieta*DM2 tras la transformación del logaritmo natural de la proporción entre AUC al 3º año sobre AUC basal.

Abreviaturas: DE: desviación estándar.

Después de tres años de intervención dietética, observamos, independientemente del tipo de intervención dietética, una mejora en la respuesta de PPL medida como TG postprandiales ($P = 0.025$; **Figura 7A**) y el AUC de TG para todo el grupo ($P = 0.016$; **Figura 7B**). Sin embargo, cuando el análisis se realizó de acuerdo con el estado de diabetes, sólo aquellos pacientes con DM2 mostraron una mejoría en la respuesta de TG postprandiales ($P < 0.0001$; **Figura 8A**) en comparación con pacientes sin diabetes ($P > 0.05$; **Figura 8B**).

Figura 7: Evolución de los triglicéridos postprandiales (TG) en todos los pacientes, n = 557 al inicio del estudio y después de tres años de seguimiento. **7A)** Respuesta de TG postprandiales al inicio y después de tres años de seguimiento. **7B)** AUC de TG al inicio y después de tres años de seguimiento. * indica diferencias significativas ($P < 0.05$).

Figura 7A:

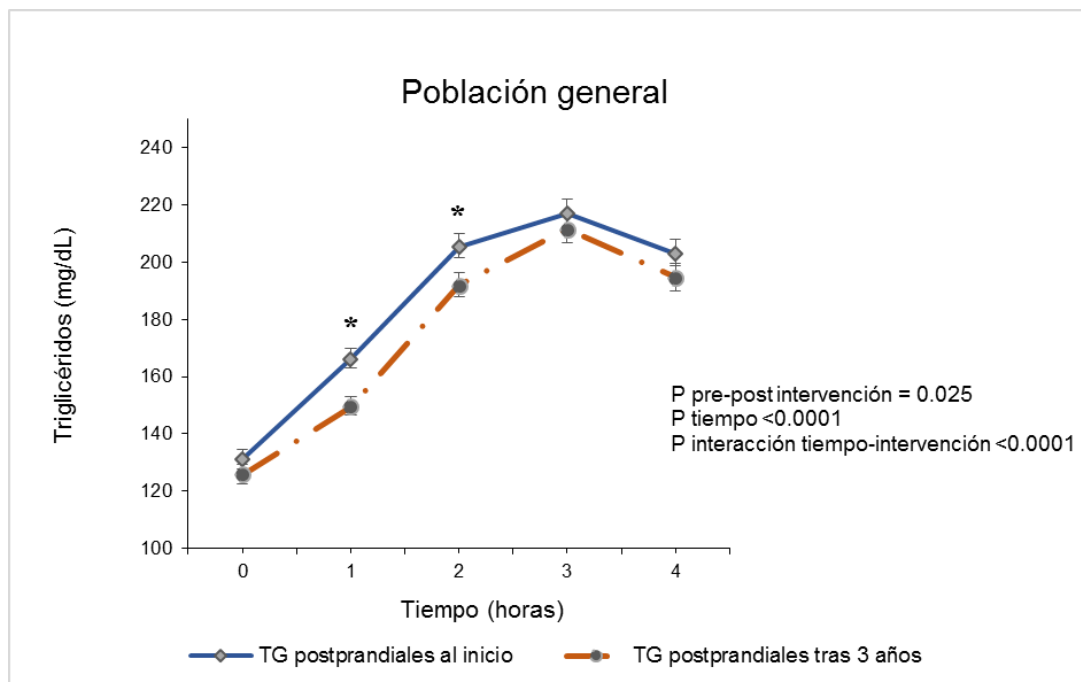


Figura 7B:

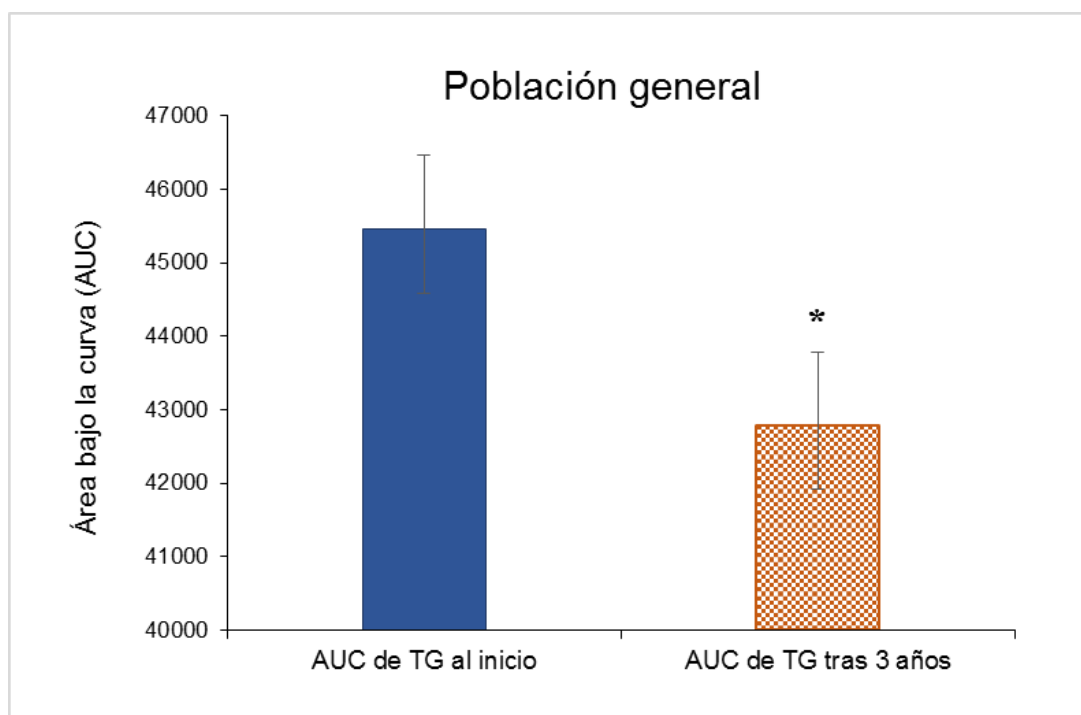


Figura 8: Evolución de los triglicéridos postprandiales según el estado de la diabetes (n = 557). **8A)** Respuesta de TG postprandiales al inicio del estudio y después de tres años de seguimiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (n = 241). **8B)** Respuesta de TG postprandiales al inicio del estudio y después de tres años de seguimiento en pacientes sin diabetes (n = 316). * indica diferencias significativas (P <0.05).

Figura 8A:

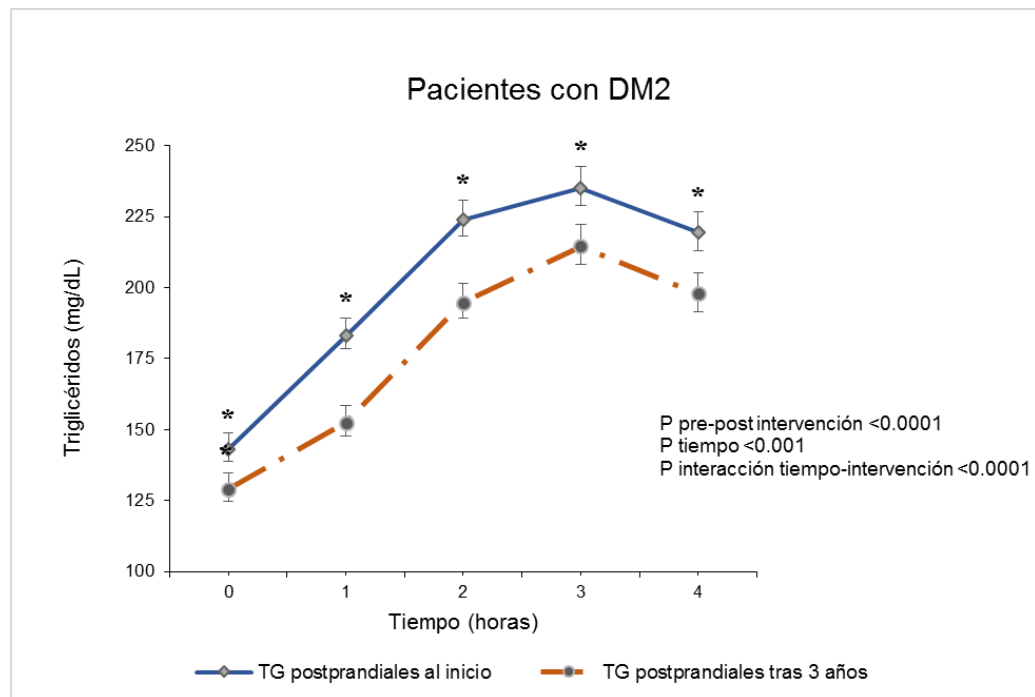
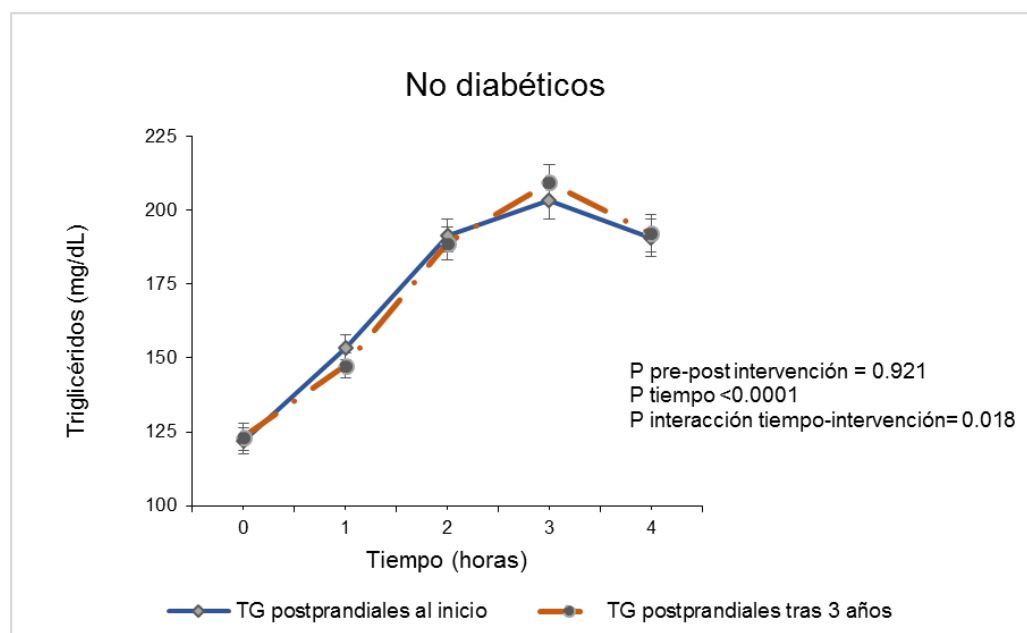


Figura 8B:



A continuación, analizamos el efecto del consumo a largo plazo de cada uno de los dos modelos dietéticos. Tras el consumo de la DMed, los pacientes con DM2 presentaron una mejoría tanto en la respuesta de TG postprandial ($P < 0.0003$; **Figura 9A**) como en el AUC de TG (17.3% de reducción, $P = 0.003$; **Figura 9C**) en comparación con el valor inicial. Por el contrario, no encontramos diferencias significativas a lo largo del tiempo después del consumo de la dieta BG (**Figuras 9B y 9C**). En pacientes con DM2, el AUC de TRLs-TG disminuyó con ambas dietas, en comparación con el valor inicial ($P = 0.001$; **Figura 10**).

Figura 9: Respuesta de triglicéridos postprandiales en pacientes con DM2 después del consumo a largo plazo de dos patrones dietéticos (n=241). **9A)** Dieta mediterránea (DMed) (n=111). **9B)** Dieta baja en grasas (dieta BG) (n=130). **9C)** AUC de TG al inicio del estudio y después de tres años de seguimiento de la dieta de BG y DMed. * indica diferencias significativas ($P < 0.05$).

Figura 9A:

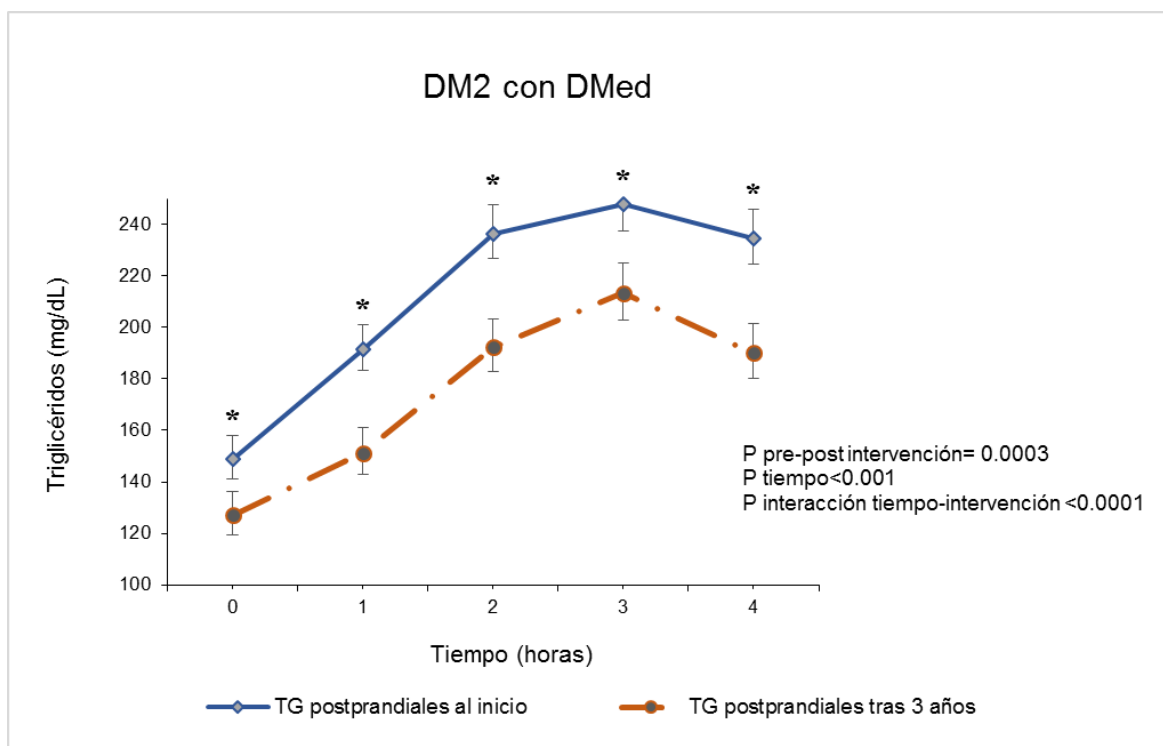


Figura 9B:

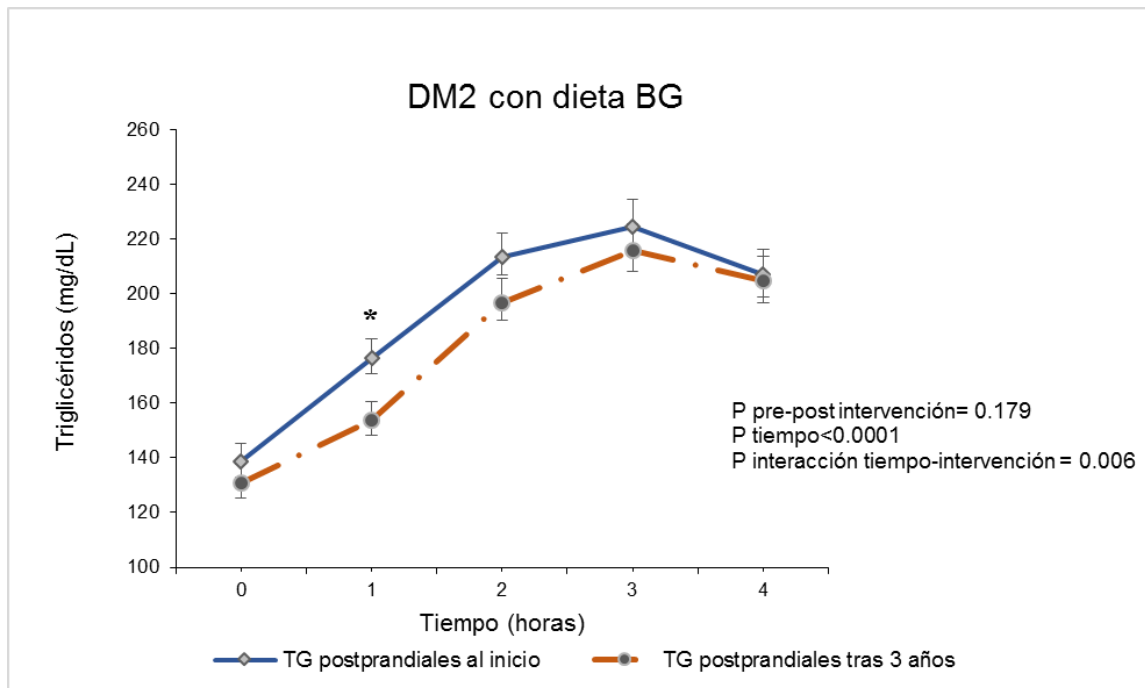


Figura 9C:

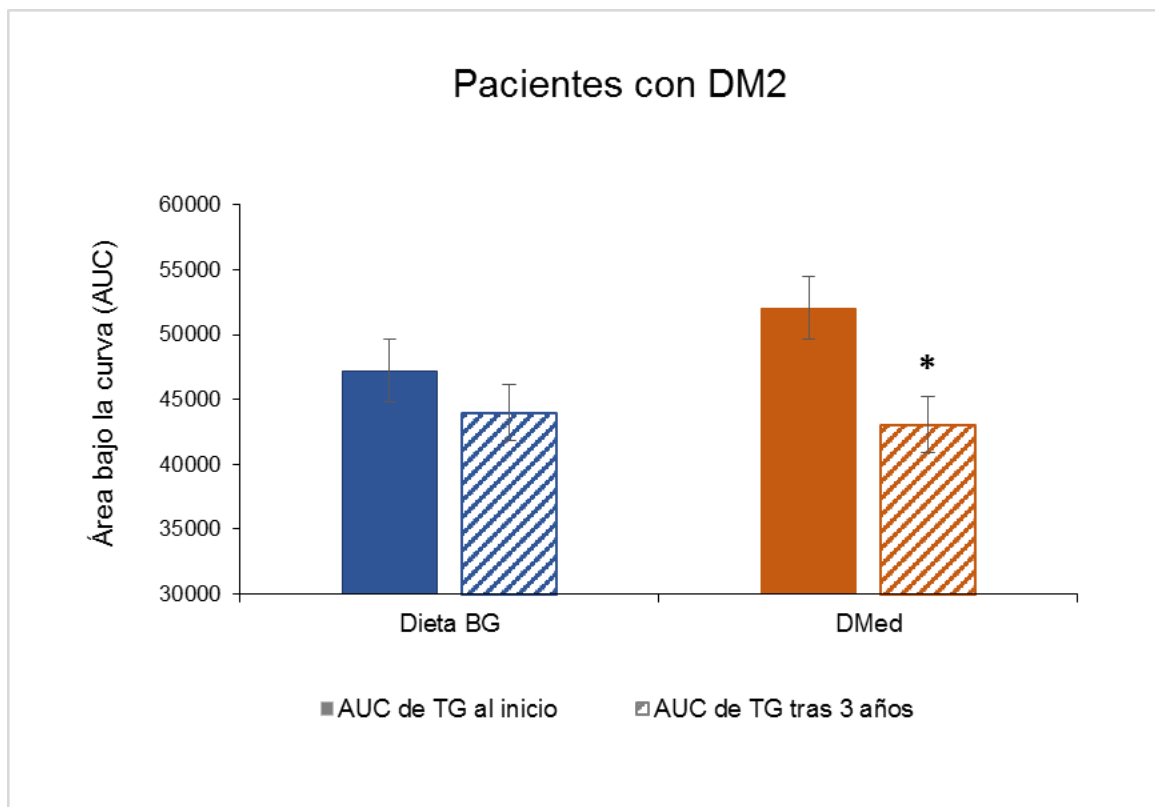
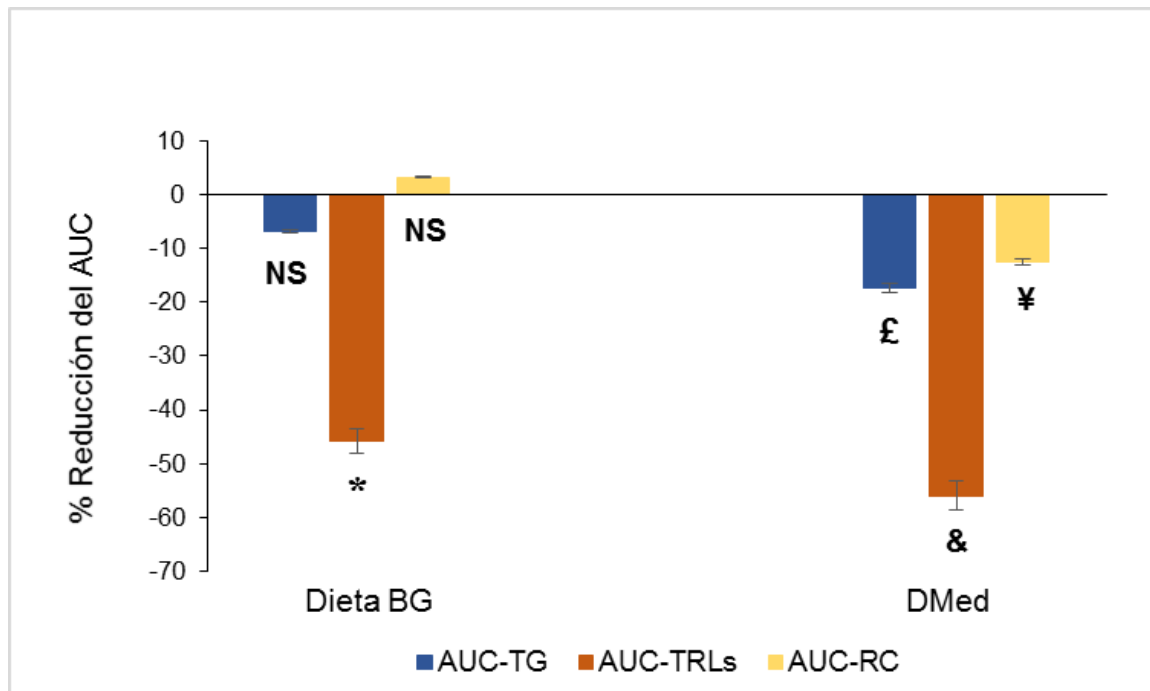


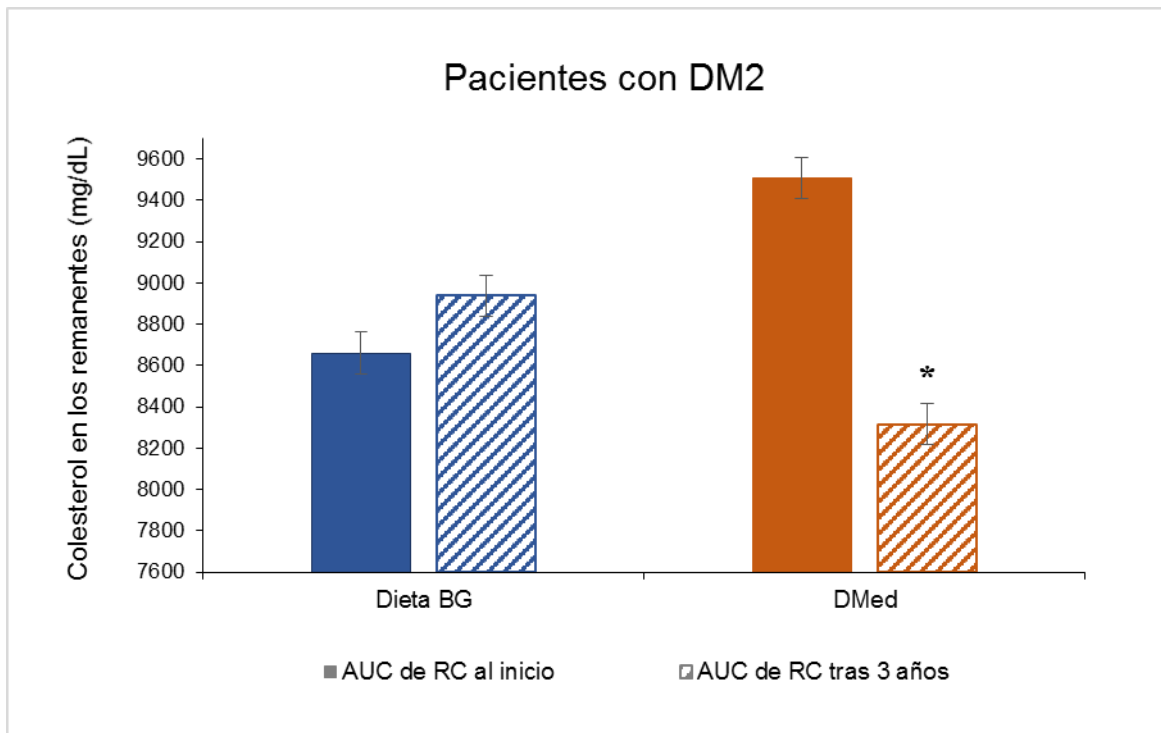
Figura 10: Reducción porcentual en el área bajo la curva (AUC) de las diferentes lipoproteínas: lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRLs-TG), triglicéridos (TG) y de colesterol en los remanentes (RC), en pacientes con DM2 después del consumo a largo plazo del dos patrones dietéticos (dieta BG, n=130 y DMed, n=111). Los resultados se muestran como porcentajes. * $P = 0.001$. £ $P = 0.003$. & $P = 0.001$. ¥ $P = 0.04$. NS indica que no hay diferencias estadísticamente significativas.



Las concentraciones plasmáticas de RC, expresadas como AUC, mejoraron en pacientes con DM2 después de tres años de seguimiento ($P = 0.014$), con una mayor disminución con la DMed en comparación con la dieta BG ($P = 0.04$ y $P = 0.671$, respectivamente; **Figura 11**).

Por lo tanto, la DMed dio como resultado un perfil de PPL más favorable disminuyendo el AUC de TRLs-TG, así como el AUC de TG y el AUC de RC, en oposición a la dieta BG que solo mejoró el AUC de TRLs-TG (**Figura 10**). No se observaron diferencias significativas en pacientes sin diabetes con ambas dietas.

Figura 11: El AUC del colesterol en los remanentes (RC) en pacientes con DM2, después del consumo a largo plazo de los dos patrones dietéticos (dieta BG, n=130 y DMed, n=111). * indica diferencias significativas ($P < 0.05$).



Durante el seguimiento, 16 pacientes de los 241 pacientes con DM2 comenzaron el tratamiento con fibratos o aumentaron la dosis durante la intervención. Comparado con el valor inicial, no se encontraron diferencias significativas en el tratamiento con fibratos después de tres años del seguimiento ($\chi^2 P > 0.05$).

VII. DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos demuestran que una intervención a largo plazo con un patrón de dieta saludable como es la dieta mediterránea (DMed) rica en aceite de oliva mejora la respuesta lipémica postprandial (PPL) en pacientes con DM2. Se observaron hallazgos similares sobre las concentraciones plasmáticas de colesterol en los remanentes (RC).

A lo largo las últimas décadas ha habido cambios en el interés de la comunidad científica sobre la importancia y el interés en las diferentes clases de lipoproteínas y su relevancia para reducir el riesgo de ECV aterosclerótica. En los 80, se aconsejaba tratar tanto los niveles elevados de c-LDL como de TG, de forma paralela. Sin embargo, a partir de entonces y hasta aproximadamente el año 2010, la mayoría de las recomendaciones se centraron en alcanzar los objetivos de c-LDL, fundamentalmente basados en el aumento de las evidencias sobre la importancia clínica de ciertas mutaciones en el receptor de c-LDL como causa de hipercolesterolemia familiar (HF), y su asociación con el desarrollo de ECV prematura, acompañado de los grandes ensayos clínicos con estatinas. Sin embargo, en los últimos años, debido a los ensayos clínicos fallidos intentando elevar los niveles de c-HDL y gracias a la hipótesis de Zilversmit (de que la aterogénesis es un fenómeno postprandial causado por altos niveles de lipoproteínas ricas en TG), ha supuesto un renovado interés (clínico y científico) por las lipoproteínas ricas en TG (TRLs-TG) y el RC. En este contexto ha habido gran controversia en la relación entre los niveles de TG y el desarrollo de ECV, en parte debida a que los primeros estudios poblacionales entre los que destaca el de Framingham, mostraron tan sólo una relación directa entre ECV y TG en el sexo femenino, dándole mayor importancia a las cifras del c-HDL (186). En 1990, a los 14 años de seguimiento, se pudo demostrar en esta cohorte de Framingham que los sujetos con altos niveles de TG mostraron el doble de incidencia de ECV, aunque estos resultados se acentuaron más en las mujeres que en los hombres (187).

Las recomendaciones actuales de la European Atherosclerosis Society sostienen que el objetivo terapéutico de los niveles de triglicéridos en plasma en ayunas por debajo de 150 mg/dl, puede proporcionar un beneficio adicional en la prevención cardiovascular.

Aunque tradicionalmente la mayoría de las determinaciones analíticas de las cifras de TG se realizan en ayunas, el ayuno no es el estado fisiológico habitual del ser humano, ya que la mayor parte del tiempo transcurre en estado postprandial que puede durar más de 8 horas para una comida con alto contenido en lípidos (188). Asimismo, a partir de los años setenta Zilversmit postula su hipótesis de que la aterosclerosis es un fenómeno postprandial. A partir de entonces, aparecen multitud de evidencias que sugieren la importancia de la hipertrigliceridemia postprandial en el desarrollo de aterosclerosis. Años más tarde, el American College of Cardiology y la American Heart Association indican que para estimar el riesgo de ECV aterosclerótica no se requiere el ayuno, recomendando realizar un panel de lípidos en ayunas antes de iniciar tratamiento con estatinas para calcular el c-LDL, así como en personas con TG por encima de 500 mg/dl.

Un metaanálisis reciente de 113 estudios, realizados en personas sanas, y un grupo de expertos científicos y clínicos, sugieren que las personas con TG en ayunas entre 89-180 mg/dl se beneficiarían de la determinación de niveles postprandiales, debido a la variabilidad interindividual. Sin embargo, los individuos con niveles de TG en ayunas inferiores a 89 mg/dl generalmente no tienen una respuesta exagerada ni tardía de TG, mientras que la mayoría de los que presentaron concentraciones de TG en ayunas por encima de 180 mg/dl presentan una respuesta postprandial exagerada y tardía de TG, por lo que en estos dos últimos casos no sería tan útil la realización de determinaciones postprandiales (142).

La relevancia del estado postprandial como factor de riesgo de ECV se apoya en la evidencia que muestra que las concentraciones plasmáticas de TG postprandiales son predictores independientes de ECV, relacionando una respuesta postprandial

exagerada de TG con la incidencia de enfermedad coronaria (EC) y accidente cerebrovascular (189). El estado postprandial se ha asociado con un aumento de la oxidación y la inflamación, que está relacionado con el daño al endotelio vascular (126). Con base en la evidencia actual, la presencia de una PPL elevada después de un test de sobrecarga oral grasa (FLT) sugiere un alto riesgo de ECV, especialmente en sujetos con DM2. Además, la edad, el sexo, el IMC y la genética modulan la PPL (129). En los últimos años en nuestro grupo hemos investigado múltiples aspectos relacionados con la respuesta postprandial, así de cómo modularla fundamentalmente modificando la calidad de la grasa de la dieta (183, 190).

Desde el punto de vista epidemiológico es importante mencionar un estudio que combinó las poblaciones del Copenhagen City Heart Study y la Copenhagen General Population Study, con cerca de 100.000 individuos, en los que concentraciones de triglicéridos postprandiales por encima de 580 mg/dl, en comparación con los individuos con niveles de 70 mg/dl, presentaron un riesgo 5,1 veces mayor de IAM, 3,2 veces de derrame cerebral y 2,2 veces de mortalidad por todas las causas (137).

Multitud de estudios se han publicado recientemente sobre la importancia de la hipertrigliceridemia postprandial con el riesgo de eventos cardiovasculares. Uno de ellos, el estudio retrospectivo *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) con 2.809 sujetos, con mediciones de TG tanto en ayunas como postprandiales, mostró una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia postprandial con un incremento asociado del RCV, lo que demostró la mayor utilidad de la determinación de los TG postprandiales para estratificar el RCV, en comparación con los TG en ayunas (174). Otro estudio realizado en Dinamarca, con más de 13.000 sujetos (7.587 mujeres y 6.394 varones), objetivó la relación que había entre los niveles elevados de TG postprandiales y el mayor riesgo de eventos coronarios y de muerte (90). Un estudio prospectivo más reciente, el análisis del *Women's Health Study*, con la participación de 26.509 mujeres sanas, con 11,4 años de seguimiento, demostró que la

determinación de los TG postprandiales era la más importante y poderosa, en comparación con el resto de determinaciones de fracciones lipídicas en ayunas, en cuanto a la predicción de eventos cardiovasculares (175). Cabe destacar también, el *Copenhagen City Heart Study*, un estudio de 30 años de seguimiento que incluyó a 13.956 participantes daneses de 20 a 93 años de edad. Entre los participantes, 1.529 sufrieron un accidente cerebrovascular isquémico, con una incidencia acumulada en los grupos con mayores niveles de TG postprandiales, tanto hombres como mujeres. El riesgo absoluto de presentar un evento, para los hombres, oscilaba entre un 2,6% para los menores de 55 años con cifras de TG inferiores a 89 mg/dl hasta el 16,7% para los mayores de 55 años con cifras de TG por encima de 443 mg/dl. Este riesgo para las mujeres osciló entre el 1,9% y el 12,2%, respectivamente (131). Todas estas evidencias justifican la importancia de la determinación de los niveles de TG postprandiales para la estratificación del RCV en la población, y asimismo explican la necesidad de continuar investigando sobre la influencia de las modificaciones del estilo de vida en la respuesta lipémica postprandial, como es el consumo crónico de la dieta Mediterránea.

Asimismo, estudios recientes han demostrado una correlación entre las cifras de TG en ayunas y postprandiales, por lo que cifras de TG en ayunas inferiores a 90 mg/dl, predicen una respuesta postprandial controlada, sugiriéndose que las cifras de TG por debajo de 100 mg/dl constituyen el umbral por debajo del cual los TG no influyen en el riesgo de ECV (191). En el estudio *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction-22* (PROVE IT), los pacientes que alcanzaron niveles de TG por debajo de 150 mg/dl presentaron un riesgo del 27%, menor que el grupo con niveles de TG superiores, mostrando que por cada 10 mg/dl de reducción en las cifras de TG, la incidencia de muerte, infarto de miocardio y recurrencia del síndrome coronario agudo se redujo en el 1,6 y el 1,4%, respectivamente, ajustando por los valores de c-LDL y colesterol no-HDL, entre otros (192). A pesar de no existir estudios de intervención dirigidos a pacientes con

hipertrigliceridemia específicamente, sí que hay diversos estudios en los que el descenso en las cifras de TG han demostrado un menor riesgo de ECV (193), de mortalidad (194) y de progresión angiográfica de las estenosis vasculares (195).

Por otro lado, un metaanálisis reciente realizado por Mihos et al. (141) estableció que niveles de TG por encima de 220 mg/dl después de un test con sobrecarga oral grasa debe considerarse como una respuesta lipémica postprandial exagerada, lo que sugiere una menor flexibilidad metabólica, es decir, una menor capacidad de adaptación para mantener estable el medio interno. Asimismo, un consenso previo ha sugerido un protocolo clínico simple para investigar mediciones de TG postprandiales, acordando igualmente que la concentración de TG > 200 mg/dl (>2.5 mmol/L) sea el punto de corte actualmente para considerar una respuesta lipémica postprandial de TG exagerada o indeseable, tras una sobrecarga oral grasa. En este sentido, dos cohortes recientes como CORDIOPREV y GOLDN han confirmado dichos puntos de corte (142). Hay que destacar la importancia de identificar aquellos sujetos diabéticos que presentan menor flexibilidad metabólica, a través de un test de provocación como el test de sobrecarga oral grasa (FLT), para disminuir su riesgo cardiovascular.

El término genérico "lipoproteínas ricas en triglicéridos" (TRLs-TG) hace referencia a los quilomicrones y las VLDL, los cuales han sido objeto de remodelación dinámica en el plasma. Actualmente, conocemos que los niveles plasmáticos de TRLs-TG y sus remanentes aumentan en el postprandio de forma significativa y se relacionan con mayor RCV, independientemente de los niveles de LDL-c, HDL-c y TG en ayunas. Las TRLs-TG aumentan el riesgo de ECV arteriosclerótica tanto por mecanismos de aterogénesis como de trombogénesis. Los elevados niveles de TRLs-TG, pueden desencadenar una inflamación de bajo grado a nivel de todo el organismo. Tanto las TRLs-TG como los RC (colesterol contenido en las TRLs-TG) producen inflamación de bajo grado a nivel de la íntima arterial (136). Esto es debido

a la acción de la lipoprotein lipasa (LPL) de la superficie endotelial, que degrada los TG mediante hidrólisis, produciendo inflamación local de bajo grado a través de la liberación de ácidos grasos y monoacilgliceroles, así como estimula la formación de células espumosas, contribuyendo al desarrollo de aterosclerosis. La LPL se encarga de procesar tanto los QM como las VLDL en el músculo y en el tejido adiposo, degradándose la porción de TG contenida en estas partículas (196, 197).

Por lo tanto, con base en la epidemiología, la genética y la biología, las lipoproteínas ricas en TG (TRLs-TG) pueden representar un factor de riesgo causal para la ECV y la mortalidad por todas las causas (136). Debido a lo cual, es muy importante identificar qué pacientes tienen una PPL elevada, especialmente en los pacientes diabéticos y con síndrome metabólico, para intentar reducir sus concentraciones de TRLs-TG. Esto también se aplica al RC, que está altamente correlacionados con los TG, pero presentan un mayor riesgo de quedar atrapados en la íntima de la pared arterial y contribuir de forma independiente al riesgo de ECV (198). En un estudio reciente, el LDL-c y el RC postprandiales se asociaron igualmente al riesgo de cardiopatía isquémica e infarto de miocardio. Sin embargo, sólo las concentraciones del RC postprandial se asociaron con el aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas (138). Nuestro estudio demuestra que la DMed indujo una mejoría significativa en estas partículas lipídicas: TG, TRLs-TG y RC, en pacientes con DM2 en comparación con la dieta de BG.

En nuestro grupo de investigación, hemos demostrado que la respuesta lipémica postprandial aumenta progresivamente según el estado de no diabetes, prediabetes y DM2. Curiosamente, los pacientes prediabéticos mostraron una mayor PPL de TG y de TRLs-TG, en comparación con los pacientes no diabéticos. De un total de 1002 pacientes, pertenecientes al estudio CORDIOPREV, la prevalencia de una respuesta lipémica postprandial exagerada fue del 35% en el subgrupo no diabético, del 48% en el prediabético y del 59% en el diabético, respectivamente. Así, los pacientes

prediabéticos muestran una menor flexibilidad metabólica después del test de sobrecarga oral grasa (FLT), en comparación con pacientes no diabéticos. Además, la PPL fue mayor en pacientes con IR hepática, en comparación con los pacientes con IR muscular o sin resistencia a la insulina (127).

En cuanto a las diferencias de género, la cohorte de Framingham tuvo relevancia al objetivar diferencias en la población diabética. Mientras que las mujeres parecían estar protegidas frente a la ECV, los hombres presentaban tasas más altas de ECV. Sin embargo, la mujer diabética parecía perder su protección cardiovascular, por lo que el impacto de la diabetes sobre el RCV es mayor en mujeres que en varones.

Los pacientes con DM2 tienen una prevalencia de dislipemia 2-3 veces mayor que la población general, presentándola el 40-60% del total de los pacientes diabéticos. Como hemos comentado previamente, la dislipemia aterogénica de los pacientes DM2 se caracteriza por el incremento de TG, el descenso del c-HDL, el aumento leve-moderado de c-LDL, con formación de partículas LDL pequeñas y densas y aumento de partículas remanentes. La ECV es la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes con diabetes. Así, los DM2 tienen tres veces más riesgo de mortalidad CV y dos veces más riesgo de mortalidad total. Uno estudio relevante fue el estudio de Shah et al. (106), realizado en 1,9 millones de personas de los cuales 34.198 eran DM2. Entre sus resultados hallaron que los DM2 presentaron un riesgo significativamente mayor de infarto de miocardio no mortal (RR: 1,54), muerte coronaria (RR: 1,43), insuficiencia cardíaca (RR: 1,56), accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (RR: 1,72) y arteriopatía periférica (RR: 2,98), sin objetivarse mayor riesgo de arritmias o muerte súbita.

La intervención en el estilo de vida es fundamental para la prevención de la DM2. En este sentido, varios estudios han demostrado los beneficios de la DMed en comparación con una dieta BG (199-201). Nuestros hallazgos respaldan que la DMed mejora la PPL y los TRLs-TG en pacientes con DM2. Por otro lado, se conoce que la

grasa en la dieta tiene un impacto en la respuesta de TG postprandiales (202-204), pero aún no existen evidencias sobre los efectos sobre la PPL en pacientes con DM2. La DMed, que se asocia con una alta ingesta de aceite de oliva, conduce a la formación de un número reducido de partículas de TRLs-TG de mayor tamaño en comparación con otras fuentes de grasa (183). Esto da como resultado una respuesta postprandial acelerada y un patrón postprandial menos aterogénico (205). Nuestros resultados muestran una mejora en la PPL y una reducción significativa en el AUC de TG con la DMed después de tres años de seguimiento, en comparación con la dieta BG.

Algunos mecanismos por los que la DMed mejora el control de la DM2 son la mejora en la sensibilidad a la insulina (206, 207), la homeostasis de la glucosa (208), la secreción de insulina (202), y la función endotelial (203, 204), así como una reducción del estado inflamatorio (209-211) y moléculas de adhesión (212-214). Además, esta investigación ha demostrado el beneficio adicional de disminuir la respuesta de PPL en pacientes con DM2. Una dieta rica en aceite de oliva estimula una depuración más rápida de los TG postprandiales en comparación con otros tipos de grasas (SFA y PUFA). La fuerte evidencia muestra que SFA disminuye la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos, mientras que los ácidos grasos insaturados como MUFA pueden contrarrestar este efecto (215, 216).

Además, otros estudios muestran cómo la sensibilidad a la insulina y la función de las células β mejoran progresivamente en el estado postprandial a medida que aumenta la proporción de MUFA sobre SFA en la dieta (206). En este contexto, hemos demostrado recientemente que los pacientes con resistencia a la insulina hepática (IR hepática) tienen una respuesta postprandial de TG más elevada, en comparación con aquellos con insulinoresistencia muscular (IR muscular) o sin resistencia a la insulina (217). Estos resultados sugieren que la IR hepática puede

ser un factor contribuyente crítico para la PPL. En consecuencia, una disminución en la PPL podría conducir a una mejora en la IR.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas, incluido el gran tamaño de la población, la medición de la PPL con una prueba dinámica antes y después de una intervención dietética a largo plazo y el análisis de las lipoproteínas intestinales, entre otros.

Cabe mencionar varias limitaciones que presenta este estudio. Entre ellas destacar la dificultad que presenta el reconocimiento de la hipertrigliceridemia postprandial en el ámbito clínico limitada por las dificultades técnicas y la falta de protocolos clínicos establecidos para la investigación, en cuanto a la composición del test de sobrecarga oral grasa y del tiempo y número de veces en las que se ha de realizar la extracción de la muestra de sangre. Por lo que sería necesario desarrollar un estándar de “test de tolerancia oral grasa” para su uso en ensayos clínicos, para así poder cotejar y comparar los resultados de diferentes estudios. Así pues, los resultados deberían repetirse en otras poblaciones para confirmar nuestros hallazgos.

Otra limitación de nuestro trabajo surge del hecho de que el RC calculado pueden no ser tan preciso como la medición directa, pero es importante tener en cuenta que es difícil crear un ensayo que mida todos los remanentes (218). Por lo tanto, calcular los niveles de RC postprandiales como el colesterol total menos c-HDL menos c-LDL es un enfoque alternativo para la medición directa del RC, como se ha hecho en estudios de grandes cohortes danesas (90, 131, 138, 198). Aunque no es tan preciso como la medición directa del RC, la ventaja de la estimación es que es económico y puede realizarse a partir de un perfil de lípidos estándar.

En resumen, nuestros hallazgos demuestran que el consumo a largo plazo de un patrón de dieta saludable como es la dieta Mediterránea rica en aceite de oliva mejora la PPL y el RC en los pacientes con DM2. Por lo tanto, este patrón dietético podría

ser una estrategia central para mejorar la PPL y, en consecuencia, disminuir el riesgo de ECV asociado, especialmente en los pacientes diabéticos.

VIII. CONCLUSIONES

Conclusión Principal

Nuestro estudio demuestra que el consumo a largo plazo de modelo de dieta Mediterránea (DMed) rica en aceite de oliva modula favorablemente la repuesta lipémica postprandial, medida como los triglicéridos postprandiales, el área bajo la curva de TG y los TG vehiculizados en las lipoproteínas ricas en triglicéridos, en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. Dicho beneficio no se objetivó en el subgrupo que siguió la dieta BG, ni en los no diabéticos, independientemente de la intervención dietética. Estos hallazgos sugieren la importancia de la DMed como herramienta biomoduladora de la respuesta lipémica postprandial exagerada en los pacientes diabéticos.

Conclusión Secundaria

El consumo a largo plazo de un modelo de DMed rica en aceite de oliva indujo una mejoría de las concentraciones plasmáticas de colesterol en los remanentes en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. De nuevo no hubo una mejoría significativa en aquellos que siguieron la dieta BG ni en el subgrupo de pacientes sin diabetes. Estos hallazgos corroboran lo expuesto en la conclusión principal sobre la importancia del consumo de la DMed en la población diabética.

IX. ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

- AAS: ácido acetilsalicílico
- AUC: área bajo la curva
- Ac: anticuerpo
- ADA: American Diabetes Association
- AG: ácidos grasos
- AGL: ácidos grasos libres
- AMP-c: adenosín monofosfato cíclico
- a.n.e: antes de nuestra era
- ANOVA: análisis de la varianza
- Apo: apolipoproteínas
- ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
- ATP: adenosín trifosfato
- BB: betabloqueantes
- BG: dieta baja en grasas
- CT: colesterol total
- c-HDL: lipoproteínas de alta densidad
- c-LDL: lipoproteínas de baja densidad
- cm: centímetro
- Co-A: coenzima A
- CORDIOPREV: CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study
- CV: cardiovascular
- °C: grados centígrados
- DG: diabetes gestacional
- dl: decilitro

- DM*: diabetes mellitus
- DM1*: diabetes mellitus tipo 1
- DM2*: diabetes mellitus tipo 2
- DMed*: dieta mediterránea
- DOI*: Digital Object Identifier
- DPP Outcomes*: Diabetes Prevention Program Outcomes Study
- EC*: enfermedad coronaria
- ECV*: enfermedad cardiovascular
- Ej*: ejemplo
- et al: y colaboradores
- EO*: estrés oxidativo
- EPOC*: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- FABP-2*: proteína ligadora de AG intestinales
- FATPs*: proteína transportadora de AG
- FLT*: test de sobrecarga oral grasa
- FRCV*: factor de riesgo cardiovascular
- GB*: glucemia basal
- GBA*: glucemia basal en ayunas
- GLUT*: “glucose transporter”, transportador de glucosa
- GPA*: glucemia plasmática en ayunas
- GLP1*: glucagón-like peptide 1 receptor
- gr*: gramos
- h*: horas
- HbA1c*: hemoglobina glicosilada
- HLA*: “human leukocyte antigen”, antígeno humano leucocitario
- HTA*: hipertensión arterial

-*IAM*: infarto agudo de miocardio

-*IECA*: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

-*IDL*: lipoproteínas de densidad intermedia

-*IL*: interleuquina

-*IMIBIC*: Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba

-*ISCH*: Instituto de Salud Carlos III

-*ITG*: intolerancia a la glucosa

-*IR*: insulinorresistencia

-*Kg*: Kilogramo

-*L*: litro

-*LCAT*: lecitincolesterol aciltransferasa

-*LF diet*: dieta baja en grasa

-*LH*: lipasa hepática

-*log10*: logaritmo en base 10

-*LPL*: lipoprotein lipasa

-*LPR*: receptor de lipoproteínas

-*LSH*: lipasa sensible a hormonas

-*ME*: músculo esquelético

-*MedDiet*: dieta mediterránea

-*MESA*: *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*

-*mg*: miligramos

-*mmHg*: milímetros de mercurio

-*mmol/L*: milimoles/litro

-*mg/dl*: miligramos/decilitro

-*ml*: mililitro

-*MRFIT*: Multiple Risk Factor Intervention Trial

- mU*: miliunidades
- m²*: metro cuadrado
- MODY*: Maturity Onset Diabetes of the Young
- MTP*: proteína microsomal transferidora de triglicéridos
- NADPH*: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
- NDDG*: National Diabetes Data Group
- NEJM*: *N Engl J Med*: The New England Journal of Medicine
- NF-KB*: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células β a-activadas.
- ng*: nanogramos
- NHANES*: National Health and Nutrition Examination Survey
- NICE*: National Institute for Health and Care Excellence
- nº*: número
- OMS*: Organización Mundial de la Salud
- *P*: valor de significación estadística “p”
- PPAR γ* : receptor gamma activado del peroxisoma proliferador
- PPD*: Programa de Prevención de Diabetes
- PPL*: lipemia postprandial
- PUFA*: ácidos grasos poliinsaturados
- Q1*: cuartil 1º
- QM*: quilomicrones
- RC*: colesterol en los remanentes
- Ri*: resistencia a la insulina
- ROS*: “reactive oxygen species”, especies reactivas del oxígeno
- S*: sensibilidad
- Si*: sensibilidad a la insulina

- SMet*: síndrome metabólico
- SRA*: *sistema* renina-angiotensina
- SOG*: sobrecarga oral de glucosa
- SGLPT2*: transportador sodio-glucosa tipo 2
- TA*: tensión arterial
- TAD*: tensión arterial diastólica
- TAS*: tensión arterial sistólica
- TRLs-TG*: lipoproteínas ricas en triglicéridos
- TG*: triglicéridos
- TNF α* : factor de necrosis tumoral α
- VCAM-1*: molécula de adhesión endotelial
- VIH*: virus de la inmunodeficiencia humana
- VLDL*: lipoproteínas de muy baja densidad
- WHO*: organización mundial de la salud
- χ^2 : chi cuadrado

X. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(7):539-53.
2. Sanchez Rivero G. HISTORIA DE LA DIABETES. *Gaceta Médica Boliviana*. 2007;30:74-8.
3. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
4. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1994;331(21):1428-36.
5. Doyle EA. Autoimmune Conditions Associated With Type 1 Diabetes. *Pediatric nursing*. 2015;41(2):89-91.
6. Kantarova D, Pridavkova D, Sagova I, Vrlik M, Mikler J, Buc M. [Genetic and molecular background in autoimmune diabetes mellitus]. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie : casopis Spolecnosti pro epidemiologii a mikrobiologii Ceske lekarske spolecnosti JE Purkyne*. 2015;64(3):121-9.
7. McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1991;8(9):800-4.
8. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-55.
9. Boitard C. The differentiation of the immune system towards anti-islet autoimmunity. *Clinical prospects. Diabetologia*. 1992;35(12):1101-12.
10. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2015;38(10):1964-74.
11. Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris L, Wahl PW, et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5-Year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes care*. 1995;18(6):747-53.
12. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes*. 1995;44(12):1386-91.
13. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1999;104(6):787-94.
14. Kapoor JR. Platelet activation and atherothrombosis. *The New England journal of medicine*. 2008;358(15):1638.
15. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1993;328(10):697-702.
16. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996;384(6608):458-60.
17. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996;384(6608):455-8.
18. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*. 1981;20(2):87-93.

19. Borrás JLG, Gilbert JC. ¿ Existe el obeso sano? *Endocrinología y Nutrición*. 2014;61(1):47-51.
20. Bluher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Current opinion in lipidology*. 2010;21(1):38-43.
21. Thompson AK, Miniham AM, Williams CM. Trans fatty acids, insulin resistance and diabetes. *European journal of clinical nutrition*. 2011;65(5):553-64.
22. Kahn SE, Halban PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(11):1725-32.
23. Bell GI, Polonsky KS. Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function. *Nature*. 2001;414(6865):788-91.
24. Roche E, Farfari S, Witters LA, Assimacopoulos-Jeannet F, Thumelin S, Brun T, et al. Long-term exposure of beta-INS cells to high glucose concentrations increases anaplerosis, lipogenesis, and lipogenic gene expression. *Diabetes*. 1998;47(7):1086-94.
25. Prentki M, Tornheim K, Corkey BE. Signal transduction mechanisms in nutrient-induced insulin secretion. *Diabetologia*. 1997;40 Suppl 2:S32-41.
26. Prentki M, Segall L, Roche E, Thumelin S, Brun T, McGarry JD, et al. [Gluco-lipotoxicity and gene expression in the pancreatic beta cell]. *Journées annuelles de diabetologie de l'Hotel-Dieu*. 1998:17-27.
27. Takahashi N, Kishimoto T, Nemoto T, Kadowaki T, Kasai H. Fusion pore dynamics and insulin granule exocytosis in the pancreatic islet. *Science*. 2002;297(5585):1349-52.
28. Maechler P, Wollheim CB. Mitochondrial function in normal and diabetic beta-cells. *Nature*. 2001;414(6865):807-12.
29. Laybutt DR, Sharma A, Sgroi DC, Gaudet J, Bonner-Weir S, Weir GC. Genetic regulation of metabolic pathways in beta-cells disrupted by hyperglycemia. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(13):10912-21.
30. Warnotte C, Gilon P, Nenquin M, Henquin JC. Mechanisms of the stimulation of insulin release by saturated fatty acids. A study of palmitate effects in mouse beta-cells. *Diabetes*. 1994;43(5):703-11.
31. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PI, Jr., Newsholme P. Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and beta-Cell Dysfunction. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015:181643.
32. Morris A. Diabetes: Pancreatic GLP1 is involved in glucose regulation. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(5):252.
33. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *The Journal of clinical investigation*. 1994;93(1):397-404.
34. Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, Howard BV, Ravussin E. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia*. 1995;38(10):1213-7.
35. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(3):1261-8.
36. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(7):1793-801.
37. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2001;286(3):327-34.
38. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003;52(7):1799-805.
39. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*. 2006;3(11):e442.

40. Control CfD, Prevention. National diabetes statistics report, 2014: estimates of diabetes and its burden in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. 2014.
41. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino JR, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *Jama*. 2007;297(24):2716-24.
42. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *Jama*. 2014;311(17):1778-86.
43. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(5):693-700.
44. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparación con datos de prevalencia nacionales. Estudio Di@ bet. es. *Revista española de cardiología*. 2014;67(6):442-8.
45. Thanopoulou A, Karamanos B, Archimandritis A. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *The New England journal of medicine*. 2010;362(21):2030-1; author reply 1.
46. Association AD. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1997;20:1183-97.
47. Group D-S. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia*. 1999;42:647-54.
48. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Dutta P, Thakur J, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(6):2832-5.
49. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Annals of internal medicine*. 2011;154(5):303-9.
50. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Annals of internal medicine*. 2010;152(12):770-7.
51. Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: response to the International Expert Committee. *Diabetes care*. 2009;32(12):e159-e.
52. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;78(3):305-12.
53. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*. 2000;321(7258):405-12.
54. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-30.
55. Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2560-72.
56. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(24):2545-59.
57. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;360(2):129-39.

58. Nguyen TT, Wang JJ, Islam FA, Mitchell P, Tapp RJ, Zimmet PZ, et al. Retinal arteriolar narrowing predicts incidence of diabetes: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study. *Diabetes*. 2008;57(3):536-9.
59. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper CA, Zimmet PZ, Shaw JE. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes care*. 2008;31(7):1349-54.
60. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes care*. 2005;28(10):2436-40.
61. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(8):1113-8.
62. Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M, Marchand S, Coupal L, DeCarolis E, et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Archives of internal medicine*. 2006;166(2):213-9.
63. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes care*. 2005;28(3):668-74.
64. Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S. Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity: National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes care*. 2011;34(7):1642-7.
65. Canon-Barroso L, Cruces-Muro E, Fernandez-Ochoa G, Nieto-Hernandez T, Garcia-Vellido A, Buitrago F. [Validation of 3 equations of coronary risk in diabetic population of a primary care center]. *Medicina clinica*. 2006;126(13):485-90.
66. Jimeno JM, Molist NB, Franch JN, Serrano VB, Serrano LB, Gracia RG. Variability in the calculation of coronary risk in type-2 diabetes mellitus. *Atencion primaria*. 2005;35(1):30-6.
67. Young LH, Frans JT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(15):1547-55.
68. Codinach PH, Freixa RP, editors. *Diabetic cardiomyopathy: concept, heart function, and pathogenesis*. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain)*. 1984; 2002.
69. Vered A, Battler A, Segal P, Liberman D, Yerushalmi Y, Berezin M, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *The American journal of cardiology*. 1984;54(6):633-7.
70. Mildenberger RR, Bar-Shlomo B, Druck MN, Jablonsky G, Morch JE, Hilton JD, et al. Clinically unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;4(2):234-8.
71. Arvan S, Singal K, Knapp R, Vagnucci A. Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. *Chest*. 1988;93(5):1031-4.
72. García JT, Robles LR. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en los pacientes con diabetes. *Avances en Diabetología*. 2010;26(6):397-402.
73. Shai I, Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, et al. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study. *Diabetes care*. 2006;29(7):1585-90.
74. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *Jama*. 2015;314(10):1021-9.
75. Consortium I. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013;56(1):60-9.
76. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000;49(12):2201-7.

77. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes care.* 2007;30(3):753-9.
78. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj.* 2000;321(7258):405-12.
79. Association AD. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care.* 2018;41(Supplement 1):S55-S64.
80. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *Journal of lipid research.* 1987;28(6):613-28.
81. Unit ES. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.
82. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes care.* 2006;29(7):1478-85.
83. Trialists CT. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *The Lancet.* 2008;371(9607):117-25.
84. Taylor F, Ward K, Moore T, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2011;1(1).
85. van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Annals of internal medicine.* 2002;136(3):201-9.
86. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *Jama.* 2004;292(8):927-34.
87. InterAct C, Romaguera D, Norat T, Wark PA, Vergnaud AC, Schulze MB, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia.* 2013;56(7):1520-30.
88. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Bmj.* 2015;351:h3576.
89. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine.* 2007;147(4):217-23.
90. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Jama.* 2007;298(3):299-308.
91. Sanchez-Tainta A, Estruch R, Bullo M, Corella D, Gomez-Gracia E, Fiol M, et al. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology.* 2008;15(5):589-93.
92. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet.* 2014;384(9945):766-81.

93. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC public health*. 2008;8(1):200.
94. Gutiérrez-Fisac J, Guallar-Castillón P, León-Muñoz L, Graciani A, Banegas J, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008–2010: the ENRICA study. *Obesity reviews*. 2012;13(4):388-92.
95. Sánchez-Cruz J-J, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalence of child and youth obesity in Spain in 2012. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2013;66(5):371-6.
96. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*. 2003;289(1):76-9.
97. Nguyen NT, Nguyen X-MT, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Obesity surgery*. 2011;21(3):351-5.
98. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Annals of internal medicine*. 1995;122(7):481-6.
99. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes care*. 1994;17(9):961-9.
100. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2016;39(11):2065-79.
101. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(11):942-61.
102. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tarnopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *Journal of applied physiology*. 2011;111(6):1554-60.
103. Baena-Diez JM, Penafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marin-Ibanez A, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes care*. 2016;39(11):1987-95.
104. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *The American journal of cardiology*. 1976;38(1):46-51.
105. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2015;132(8):691-718.
106. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(2):105-13.
107. Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *European heart journal*. 2009;30(7):834-9.
108. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
109. Pineda MS, Nadal JF, Ellacuria MP, Zerbe CO, Bartomeu JG, García JC. Estadísticas y causas de mortalidad en la diabetes tipo 2. *Atención primaria*. 2001;27(9):654-7.
110. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes care*. 1998;21(7):1138-45.

111. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Stone JA, Houlden RL, Lin P, Udell JA, Verma S. Cardiovascular Protection in People With Diabetes. *Canadian journal of diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S162-S9.
112. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16.
113. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2017;23(Suppl 4):479-97.
114. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1998;339(4):229-34.
115. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *Bmj*. 2002;324(7343):939-42.
116. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009;26(2):142-8.
117. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes care*. 2010;33(9):2004-9.
118. Sattar N. Gender aspects in type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic risk. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2013;27(4):501-7.
119. Arnetz L, Ekberg NR, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2014;7:409-20.
120. Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Vinagre I, Patitucci F, Hermosilla E, Casellas A, et al. Differences in the Cardiometabolic Control in Type 2 Diabetes according to Gender and the Presence of Cardiovascular Disease: Results from the eControl Study. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:131709.
121. Oikonomou E, Tsigkou V, Lazaros G, Papamikroulis GA, Papaioannou S, Siasos G, et al. The Interaction Between Gender and Diabetes Mellitus in the Coronary Heart Disease Risk. *Current pharmaceutical design*. 2016;22(25):3802-16.
122. Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J, Crowde K, Hempfling A, Hook G, et al. Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. *Circulation*. 2000;101(17):2040-6.
123. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes & metabolism*. 2012;38(5):420-7.
124. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*. 2014;383(9933):1973-80.
125. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *European heart journal*. 2016;37(25):1944-58.
126. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008;118(20):2047-56.

127. Leon-Acuña A, Alcala-Diaz JF, Delgado-Lista J, Torres-Pena J, Lopez-Moreno J, Camargo A, et al. Hepatic insulin resistance both in prediabetic and diabetic patients determines postprandial lipoprotein metabolism: from the CORDIOPREV study. *Cardiovascular diabetology*. 2016;15(1):68.
128. Blanco-Rojo R, Alcala-Diaz JF, Wopereis S, Perez-Martinez P, Quintana-Navarro GM, Marin C, et al. The insulin resistance phenotype (muscle or liver) interacts with the type of diet to determine changes in disposition index after 2 years of intervention: the CORDIOPREV-DIAB randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2015.
129. Boren J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2014;431:131-42.
130. Marin C, Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Gomez P, Rodriguez F, Yubero-Serrano EM, et al. The insulin sensitivity response is determined by the interaction between the G972R polymorphism of the insulin receptor substrate 1 gene and dietary fat. *Molecular nutrition & food research*. 2011;55(2):328-35.
131. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *Jama*. 2008;300(18):2142-52.
132. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011;412(15-16):1306-18.
133. Karpe F, Tornvall P, Olivecrona T, Steiner G, Carlson LA, Hamsten A. Composition of human low density lipoprotein: effects of postprandial triglyceride-rich lipoproteins, lipoprotein lipase, hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *Atherosclerosis*. 1993;98(1):33-49.
134. Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, Visser ME, Hassing HC, Peelman F, et al. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis*. 2010;211(1):1-8.
135. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European heart journal*. 2011;32(11):1345-61.
136. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circulation research*. 2016;118(4):547-63.
137. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet*. 2014;384(9943):626-35.
138. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clinical chemistry*. 2015;61(3):533-43.
139. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333.
140. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. *Nutrients*. 2013;5(3):981-1001.
141. Mihos C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9(3):271-80.
142. Perez-Martinez P, Alcala-Diaz JF, Kabagambe EK, Garcia-Rios A, Tsai MY, Delgado-Lista J, et al. Assessment of postprandial triglycerides in clinical practice: Validation in a general population and coronary heart disease patients. *Journal of clinical lipidology*. 2016;10(5):1163-71.
143. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C, et al. Gender difference in postprandial lipemia : importance of visceral adipose tissue accumulation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(10):2448-55.

144. van Beek AP, de Ruijter-Heijstek FC, Erkelens DW, de Bruin TW. Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(11):2737-41.
145. Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ordovas JM. Influence of genetic factors in the modulation of postprandial lipemia. *Atherosclerosis Supplements*. 2008;9(2):49-55.
146. Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Update on genetics of postprandial lipemia. *Atherosclerosis Supplements*. 2010;11(1):39-43.
147. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, Chapman MJ. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration: a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation*. 2004;109(16):1918-25.
148. Cruz ML, Evans K, Frayn KN. Postprandial lipid metabolism and insulin sensitivity in young Northern Europeans, South Asians and Latin Americans in the UK. *Atherosclerosis*. 2001;159(2):441-9.
149. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(23):2525-40.
150. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vascular health and risk management*. 2016;12:171-83.
151. Ferguson MA, Alderson NL, Trost SG, Essig DA, Burke JR, Durstine JL. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. *Journal of applied physiology*. 1998;85(3):1169-74.
152. Lopes Kruger R, Costa Teixeira B, Bouffleur Farinha J, Cauduro Oliveira Macedo R, Pinto Boeno F, Rech A, et al. Effect of exercise intensity on postprandial lipemia, markers of oxidative stress, and endothelial function after a high-fat meal. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2016;41(12):1278-84.
153. Emerson SR, Kurti SP, Snyder BS, Sitaraman K, Haub MD, Rosenkranz SK. Effects of thirty and sixty minutes of moderate-intensity aerobic exercise on postprandial lipemia and inflammation in overweight men: a randomized cross-over study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2016;13:26.
154. Axelsen M, Eliasson B, Joheim E, Lenner RA, Taskinen MR, Smith U. Lipid intolerance in smokers. *Journal of internal medicine*. 1995;237(5):449-55.
155. Mero N, Syvanne M, Eliasson B, Smith U, Taskinen MR. Postprandial elevation of ApoB-48-containing triglyceride-rich particles and retinyl esters in normolipemic males who smoke. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(10):2096-102.
156. Siler SQ, Neese RA, Parks EJ, Hellerstein MK. VLDL-triglyceride production after alcohol ingestion, studied using [2-13C1] glycerol. *Journal of lipid research*. 1998;39(12):2319-28.
157. Pownall HJ, Ballantyne CM, Kimball KT, Simpson SL, Yeshurun D, Gotto AM, Jr. Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia: a study in the fasting state. *Archives of internal medicine*. 1999;159(9):981-7.
158. Fielding BA, Reid G, Grady M, Humphreys SM, Evans K, Frayn KN. Ethanol with a mixed meal increases postprandial triacylglycerol but decreases postprandial non-esterified fatty acid concentrations. *The British journal of nutrition*. 2000;83(6):597-604.
159. Perez-Martinez P, Alcala-Diaz JF, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Gomez-Delgado F, Marin-Hinojosa C, et al. Metabolic phenotypes of obesity influence triglyceride and inflammation homeostasis. *European journal of clinical investigation*. 2014;44(11):1053-64.
160. Gómez P, Miranda JL, Marín C, Bellido C, Moreno JA, Moreno R, et al. Influence of the-514C/T polymorphism in the promoter of the hepatic lipase gene on postprandial lipoprotein metabolism. *Atherosclerosis*. 2004;174(1):73-9.
161. Jansen H, Chu G, Ehnholm C, Dallongeville J, Nicaud V, Talmud PJ. The T Allele of the Hepatic Lipase Promoter Variant C- 480T Is Associated With Increased Fasting Lipids and HDL

- and Increased Preprandial and Postprandial LpCIII: B: European Atherosclerosis Research Study (EARS) II. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1999;19(2):303-8.
162. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, Group MRFITR. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes care*. 1993;16(2):434-44.
 163. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard J-L, Ducimetiere P, Thibault N, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia*. 1989;32(5):300-4.
 164. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996;39(12):1577-83.
 165. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation*. 1993;88(4):1421-30.
 166. Tkáč I, Kimball BP, Lewis G, Uffelman K, Steiner G. The severity of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus is related to the number of circulating triglyceride-rich lipoprotein particles. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(12):3633-8.
 167. Chen Y-D, Golay A, Swislocki A, Reaven G. Resistance to insulin suppression of plasma free fatty acid concentrations and insulin stimulation of glucose uptake in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987;64(1):17-21.
 168. Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991;72(1):96-107.
 169. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H, et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40(4):454-62.
 170. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1982;31(3):217-25.
 171. De Man FH, Cabezas MC, Van Barlingen HH, Erkelens DW, de Bruin TW. Triglyceride-rich lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes mellitus: post-prandial metabolism and relation to premature atherosclerosis. *European journal of clinical investigation*. 1996;26(2):89-108.
 172. Coppack SW, Evans RD, Fisher RM, Frayn KN, Gibbons GF, Humphreys SM, et al. Adipose tissue metabolism in obesity: lipase action in vivo before and after a mixed meal. *Metabolism: clinical and experimental*. 1992;41(3):264-72.
 173. Axelsen M, Smith U, Eriksson JW, Taskinen MR, Jansson PA. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*. 1999;131(1):27-31.
 174. Eberly LE, Stamler J, Neaton JD, Multiple Risk Factor Intervention Trial Research G. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Archives of internal medicine*. 2003;163(9):1077-83.
 175. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2008;118(10):993-1001.
 176. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2005;28 Suppl 1:S37-42.
 177. Tushuizen ME, Diamant M, Heine RJ. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgraduate medical journal*. 2005;81(951):1-6.

178. Nakamura A, Monma Y, Kajitani S, Kozu K, Ikeda S, Noda K, et al. Different postprandial lipid metabolism and insulin resistance between non-diabetic patients with and without coronary artery disease. *Journal of cardiology*. 2015;66(5):435-44.
179. Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *International journal of epidemiology*. 2003;32(1):1-22.
180. Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Human molecular genetics*. 2014;23(R1):R89-98.
181. Fujioka Y, Ishikawa Y. Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2009;16(3):145-54.
182. American Diabetes A. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*. 2017;35(1):5-26.
183. Perez-Martinez P, Ordovas JM, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Delgado-Casado N, Cruz-Teno C, et al. Consumption of diets with different type of fat influences triacylglycerols-rich lipoproteins particle number and size during the postprandial state. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2011;21(1):39-45.
184. Garcia-Rios A, Gomez-Delgado FJ, Garaulet M, Alcala-Diaz JF, Delgado-Lista FJ, Marin C, et al. Beneficial effect of CLOCK gene polymorphism rs1801260 in combination with low-fat diet on insulin metabolism in the patients with metabolic syndrome. *Chronobiology international*. 2014;31(3):401-8.
185. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F, Garcia-Rios A, Fuentes F, Marin C, et al. ABCA1 gene variants regulate postprandial lipid metabolism in healthy men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(5):1051-7.
186. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *Jama*. 1986;256(20):2835-8.
187. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *The American journal of cardiology*. 1992;70(19):3H-9H.
188. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1997;14 Suppl 3:S6-11.
189. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. Postprandial lipemia as a cardiometabolic risk factor. *Current medical research and opinion*. 2014;30(8):1489-503.
190. Delgado-Lista J, Lopez-Miranda J, Cortes B, Perez-Martinez P, Lozano A, Gomez-Luna R, et al. Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):317-22.
191. Miller M, Zhan M, Georgopoulos A. Effect of desirable fasting triglycerides on the postprandial response to dietary fat. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2003;51(1):50-5.
192. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(7):724-30.
193. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 1987;317(20):1237-45.
194. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta medica Scandinavica*. 1988;223(5):405-18.

195. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet*. 1996;347(9005):849-53.
196. Zhu J, Lee B, Buhman KK, Cheng JX. A dynamic, cytoplasmic triacylglycerol pool in enterocytes revealed by ex vivo and in vivo coherent anti-Stokes Raman scattering imaging. *Journal of lipid research*. 2009;50(6):1080-9.
197. Suryabhan LL, Chandrashekhara MI, Ratnendra RS, Prerna DN. A comparative study on the fasting and the postprandial dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(4):627-30.
198. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128(12):1298-309.
199. Buil-Cosiales P, Irimia P, Berrade N, Garcia-Arellano A, Riverol M, Murie-Fernandez M, et al. Carotid intima-media thickness is inversely associated with olive oil consumption. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):742-8.
200. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009;151(5):306-14.
201. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes care*. 2011;34(1):14-9.
202. Rojo-Martinez G, Esteve I, Ruiz de Adana MS, Garcia-Almeida JM, Tinahones F, Cardona F, et al. Dietary fatty acids and insulin secretion: a population-based study. *European journal of clinical nutrition*. 2006;60(10):1195-200.
203. Perez-Jimenez F, Castro P, Lopez-Miranda J, Paz-Rojas E, Blanco A, Lopez-Segura F, et al. Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis*. 1999;145(2):351-8.
204. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P, Jimenez Y, Marin C, Gomez P, et al. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *The British journal of nutrition*. 2008;100(1):159-65.
205. Marín C, López Miranda J, Delgado-Lista J, Gómez P, Moreno J, Fuentes F, et al. Efecto de la alimentación mediterránea en la respuesta lipémica posprandial. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2005;17(4):159-64.
206. Lopez S, Bermudez B, Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJ. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(3):638-44.
207. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clinical nutrition*. 2004;23(4):447-56.
208. Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Romero I, Vidal-Puig A, Latre JM, Sanchez E, et al. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes care*. 2007;30(7):1717-23.
209. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama*. 2004;292(12):1440-6.
210. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145(1):1-11.

211. Jimenez-Gomez Y, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM, Marin C, Perez-Martinez P, Ruano J, et al. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e70-6.
212. Bellido C, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM, Perez-Martinez P, Muriana FJ, Martin-Ventura JL, et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1487-91.
213. Bellido C, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P, Paz E, Marin C, Gomez P, et al. The Mediterranean and CHO diets decrease VCAM-1 and E-selectin expression induced by modified low-density lipoprotein in HUVECs. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2006;16(8):524-30.
214. Carluccio MA, Massaro M, Bonfrate C, Siculella L, Maffia M, Nicolardi G, et al. Oleic acid inhibits endothelial activation : A direct vascular antiatherogenic mechanism of a nutritional component in the mediterranean diet. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(2):220-8.
215. Roche HM. Fatty acids and the metabolic syndrome. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2005;64(1):23-9.
216. Maedler K, Oberholzer J, Bucher P, Spinas GA, Donath MY. Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic beta-cell turnover and function. *Diabetes*. 2003;52(3):726-33.
217. Leon-Acuna A, Alcala-Diaz JF, Delgado-Lista J, Torres-Pena JD, Lopez-Moreno J, Camargo A, et al. Hepatic insulin resistance both in prediabetic and diabetic patients determines postprandial lipoprotein metabolism: from the CORDIOPREV study. *Cardiovascular diabetology*. 2016;15:68.
218. Ooi TC, Nordestgaard BG. Methods to study postprandial lipemia. *Current vascular pharmacology*. 2011;9(3):302-8.

Q2 Long-term consumption of a Mediterranean diet improves postprandial lipemia in patients with type 2 diabetes mellitus: from the Cordioprev randomized trial

Beatriz Gomez-Marín,^{1,3} Francisco Gomez-Delgado,^{1,3} Javier Lopez-Moreno,^{1,3} Juan Francisco Alcala-Díaz,^{1,3} Rosa Jimenez-Lucena,^{1,3} Jose D Torres-Peña,^{1,3} Antonio Garcia-Rios,^{1,3} Ana M Ortiz-Morales,^{1,3} Elena M Yubero-Serrano,^{1,3} Maria del Mar Malagon,^{2,3} Chao Q Lai,⁴ Javier Delgado-Lista,^{1,3} Jose M Ordovas,^{4,5,6} Jose Lopez-Miranda,^{1,3} and Pablo Perez-Martinez^{1,3}

¹Lipid and Atherosclerosis Unit, Department of Internal Medicine; ²Department of Cell Biology, Physiology, and Immunology, IMIBIC/Reina Sofia University Hospital/University of Cordoba, Cordoba, Spain; ³CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁴Jean Mayer US Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University School of Medicine, Boston, MA; ⁵Madrid Institute of Advanced Studies—Food, Madrid, Spain; and ⁶National Centre for Cardiovascular Research (CNIC), Madrid, Spain

ABSTRACT

Background: Patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) have an elevated postprandial lipemia (PPL) that has been associated with increased cardiovascular risk.

Objective: We aimed to analyze whether the long-term consumption of 2 healthy dietary patterns is associated with an improvement of PPL and remnant cholesterol (RC) concentrations in patients with T2D.

Design: We selected patients from the Cordioprev study who underwent oral fat load tests (FLT) at baseline and the 3-y follow-up (241 patients with T2D and 316 patients without diabetes). Subjects were randomized to either a Mediterranean diet rich in olive oil (MedDiet) [35% of calories from fat (22% monounsaturated fatty acid—MUFA) and 50% from carbohydrates] or a low-fat diet (LF diet) [$<30\%$ fat (12–14% MUFA) and 55% of calories from carbohydrates]. Lipids were measured in serial bloods drawn at 0, 1, 2, 3, and 4 h after the FLT.

Results: After 3 y of dietary intervention, patients with T2D had an improvement in their PPL measured as postprandial triglycerides (TG) ($P = 0.002$), TG area under the curve (AUC) ($P = 0.001$), and triglyceride-rich lipoproteins (TRLs-TG; $P = 0.001$), compared with baseline. Subgroup analysis, based on the type of dietary intervention, revealed that those T2D patients randomized to the MedDiet presented a reduction of the TG AUC of 17.3% compared with baseline ($P = 0.003$). However, there were no differences for T2D patients randomized to the LF diet ($P = 0.127$) or in patients without T2D ($P = 0.874$) regardless of the dietary intervention. In addition, the MedDiet induced a significant improvement of the RC AUC in patients with T2D ($P = 0.04$). However, there was no significant improvement in those following the LF diet.

Conclusions: Our findings demonstrate that the long-term consumption of a MedDiet rich in olive oil improves PPL and RC concentrations mainly in patients with T2D. This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT00924937. *Am J Clin Nutr* 2018;108:1–8.

Keywords: postprandial lipemia, Cordioprev study, hypertriglyceridemia, Mediterranean diet, type 2 diabetes mellitus

INTRODUCTION

Type 2 diabetes mellitus (T2D) has become a major global health concern owing to its high prevalence, association with

Address correspondence to PP-M (e-mail: h02pemap@uco.es).

JL-M and PP-M contributed equally to this study.

The CORDIOPREV study is supported by the Fundación Patrimonio Comunal Olivarero. We also received additional funding from CITOLIVA, CEAS, Junta de Andalucía (Consejería de Salud, Consejería de Agricultura y Pesca, Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa), Diputaciones de Jaén y Córdoba, Centro de Excelencia en Investigación sobre Aceite de Oliva y Salud, and Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino, Spanish Government. It was also partly supported by research grants from the Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL2009-122270 to JL-M); Ministerio de Economía y Competitividad (AGL2015-67896-P to JL-M, AGL2012/39615 to JL-M); Instituto de Salud Carlos III (PIE14/00005, PIE14/00031); Proyecto de Excelencia, Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo (CVI-7450 to JL-M); by a Research Grant from the European Community (JPI ERA-HDHL PCIN-2016-084, NUTRITECH European Integrated Project-289511); and by contracts 53-K06-5-10 and 58-1950-9-001 from the USDA, Agriculture Research Service. The COST Action FA 1403 POSITIVE is supported by COST (European Cooperation in Science and Technology). The CIBEROBN is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

The funders had no role in study design, data collection and analysis, the decision to publish, or preparation of the manuscript.

Supplemental Table 1 and Supplemental Figures 1 and 2 are available from the “Supplementary data” link in the online posting of the article and from the same link in the online table of contents at <https://academic.oup.com/ajcn/>.

Abbreviations used: CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; FLT, fat load test; IR, insulin resistance; LF diet, low-fat diet; MedDiet, Mediterranean Diet; PPL, postprandial lipemia; RC, remnant

cardiovascular disease (CVD), economic cost, and mortality. The development of the disease is attributed to a combination of predisposing genetic factors and environmental factors that would act as triggers (1).

The current evidence suggests that plasma concentration of postprandial triglycerides (TGs) is associated with the incidence of CVD (2–5). Moreover, genetic studies using a Mendelian randomization design have shown that triglyceride-rich lipoproteins (TRLs)-TG are causally associated with CVD (6, 7). In this context, previous studies have shown that patients with T2D have a prolonged and exaggerated postprandial lipemia (PPL) response consistent with increased CVD risk (8). Another potentially informative marker of PPL is remnant cholesterol (RC) concentrations, which represents the cholesterol content of the remnant TRLs-TG. Both LDL cholesterol and nonfasting RC have been significantly associated with coronary heart disease (CHD) risk (9).

According to the American Diabetes Association (ADA) recommendations (10), several eating patterns are suitable for the management of T2D and prediabetes including the Mediterranean (MedDiet), Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and plant-based diets. Specifically, the MedDiet leads to the formation of a reduced number of, and larger-size, TRLs-TG particles compared with other dietary patterns, which could be partly responsible for the lower cardiovascular risk in Mediterranean countries (11). However, there is no information about the effect of a long-term dietary intervention on postprandial dyslipidemia in a large cohort of patients with T2D. Therefore, our aim was to analyze whether consumption of either of 2 healthy dietary patterns [Mediterranean diet (MedDiet) rich in olive oil or low-fat diet (LF diet)] was associated with an improvement of PPL and RC concentrations in patients with T2D, with established CHD, in the Cordioprev study (NCT00924937).

METHODS

Study population

This research was conducted within the framework of the Q4 Cordioprev study, an ongoing prospective, randomized, opened, controlled trial including 1002 patients with CHD. Patients were recruited from November 2009 to February 2012, mostly at the Reina Sofia University Hospital (Cordoba, Spain), but also from other hospitals within the Cordoba and Jaen provinces. Inclusion and exclusion criteria have been reported previously (12). Briefly, patients were eligible if they were between the ages of 20 and 75 y, had established CHD without clinical events in the last 6 mo, were able to follow a long-term dietary intervention, and did not have severe diseases or expected life expectancy <5 y. For this particular analysis, patients ($n = 557$) were selected by having an oral fat load test (FLT) at baseline and after 3 y of dietary intervention. Of the 241 patients with T2D, 130 were consuming the LF diet and 111 the MedDiet; whereas in

nondiabetics ($n = 316$), 144 were consuming the LF diet and 172 the MedDiet (**Supplemental Figure 1**).

All patients gave written informed consent to participate in the study. The trial protocol and all amendments were approved by the local ethics committees, following the Helsinki Declaration and good clinical practices.

Study design

At baseline, all the participants in the Cordioprev study had a FLT that used a weight-adjusted meal (0.7 g fat and 5 mg cholesterol per kg body weight) with 12% SFA, 10% PUFA, 43% MUFA, 10% protein, and 25% carbohydrates (CHO). Participants were then randomized to the 2 study diets: LF diet and MedDiet. The respective compositions were: 1) LF diet: <30% fat (12–14% MUFA; 6–8% PUFA; <10% SFA); and 2) MedDiet: 35% fat (22% MUFA; 6% PUFA; <10% SFA). To ensure that the main fat source of the MedDiet was identical for all patients in this group, the olive oil consumed during the intervention period was provided to the participants by the study investigators. Food packs including low-fat foods (cereals, cookies, pasta, etc.) of similar cost were provided for the patients randomized to the LF diet group. The diets are being followed for 5 y in addition to conventional treatment for CHD.

Randomization

The procedure of randomization was carried out so that the assignment to both diets was well balanced. The randomization was based on the following variables: sex (male, female), age (<60 y and ≥60 y old), and previous myocardial infarction (yes, no). With this distribution, 8 distinct groups were created, with all the possible combinations of the foregoing factors, and 8 different blocks were designed to assign the diets (stratified block randomization). The Andalusian School of Public Health performed the process of randomization. The procedure for assigning a diet was as follows: for each new participant, a study dietitian contacted the study liaison at the Andalusian School of Public Health to get his/her diet assignment. The study dietitians were the only members of the intervention team to be aware of the diet assignment for each participant. The School of Public Health provided the head study dietitian weekly reports on the progress of randomization, and the assigned diets were double-checked to ensure the correctness of each assignment.

Oral FLT methodology

Before the oral FLT patients fasted for 12 h and during this period, they were asked to refrain from smoking. Moreover, they were requested to avoid alcoholic beverages for the preceding 7 d. They were also asked to avoid strenuous physical activity the day before the test was given. Patients reported to the clinic at 0800 where they had their anthropometric (weight, height, waist circumference, BMI, and blood pressure) measurements and a fasting blood sample taken. Then, and under the supervision of a member of the research team, they ingested the fat-rich meal during the space of 20 min. After the meal, volunteers maintained low levels of physical activity and did not consume any other food for the following 5 h. Blood samples for biochemical

cholesterol; T2D, type 2 diabetes mellitus; TG, triglycerides; TRLs-TG, triglyceride-rich lipoproteins.

Received September 22, 2017. Accepted for publication June 1, 2018.

First published online 0, 2018; doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy144>.

TABLE 1
Q6 Baseline characteristics of the patients according to dietary intervention¹

	MedDiet (n = 283)	Low-fat diet (n = 274)	P value
Age, y	59 ± 9	59 ± 8	0.842
Male, n (%)	243 (86)	228 (83)	0.386
Diabetic status, n/%	111/39	130/47	0.060
Weight, kg	84.3 ± 14.3	85.3 ± 14.6	0.479
BMI, kg/m ²	30.6 ± 4.3	31.1 ± 4.6	0.362
Fasting glucose, mg/dL	107 ± 33	108 ± 31	0.310
HbA1c, %	6.41 ± 1	6.42 ± 1	0.152
HOMA-IR	3.9 ± 3.9	3.8 ± 5.3	0.336
Fasting TG, mg/dL	130 ± 64	135 ± 71	0.585
TC, mg/dL	160 ± 30	158 ± 27	0.453
LDL-C, mg/dL	91 ± 24	88 ± 22	0.227
HDL-C, mg/dL	43 ± 10	42 ± 10	0.799
hsCRP, mg/dL	2.6 ± 3.5	3.2 ± 3.7	0.002 ²
SBP, mm Hg	138 ± 18	138 ± 20	0.677
DBP, mm Hg	77 ± 10	77 ± 11	0.673
Alcohol consumers, n (%)	216 (77)	232 (86)	0.064
Smoking consumption, n (%)	26 (9)	30 (11)	0.295
1st-degree history of CAD, n (%)	48 (17)	43 (16)	0.386
1st-degree history of T2D, n/%	113/40	119/43	0.237

¹Values are means ± SDs. Continuous variables were compared using Student's *t* test. Qualitative variables were compared using the chi-square test. CAD, coronary artery disease; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; T2D, type 2 diabetes mellitus; TC, total cholesterol; TG, triglycerides.

²*P* value calculated using log10 transformation and nonparametric test (Mann-Whitney *U* test).

testing were collected every hour during the next 4 h, following recommendations for an FLT proposed by Mihás et al. in a recent meta-analysis (13).

Laboratory tests

Venous blood was sampled from the antecubital vein, collected into Vacutainer tubes with no anticoagulant and in tubes containing EDTA, and immediately transferred to 4°C. To minimize proteolytic degradation, a protease inhibitor cocktail (Roche Diagnostic, Germany) was added to the plasma (40 μL/mL). Plasma and serum samples were frozen at -80°C for further biochemical analysis. Serum parameters were measured in Architect c-16000 analyzers (Abbott®, Chicago, IL) by spectrophotometric techniques (enzymatic colorimetric methods): hexokinase method for glucose, and oxidation-peroxidation for total cholesterol, HDL cholesterol, and TG.

Statistical analysis

Variables were assessed for normality of distribution, and skewed variables were normalized by log10 or square root transformation; those variables that remained outside of the normal distribution were analyzed using nonparametric tests (Mann-Whitney *U* test) in each case (see Table 1 and Supplemental Table 1). All statistical analyses were made with PASW Statistics software; version 22.0.0.0. Continuous variables were compared using Student's *t* test (Mann-Whitney *U* test

as appropriate) and ANOVA depending on the existence of ≥2 groups in each comparison. Data are presented as means ± SDs for continuous variables and as frequencies or percentages for categorical variables. Qualitative variables were compared using the chi-square test. Repeated-measures ANOVA was also used for the overall dietary intervention influence (global ANOVA, *P* for intervention influence), the kinetics of the response (*P* for time), and the interaction of both factors (*P* for time × intervention).

To examine the differential effects between MedDiet and LF diets on postprandial responses while controlling for T2D status, we calculated the ratio of 3-y AUC over baseline AUC and then natural-log-transformed the value. Then a general linear model was applied with natural-log-transformed values as the dependent variable and T2D, Diet, and T2D × Diet interaction as predictors while controlling for age, gender, baseline TG, and baseline BMI.

To explore the dynamic responses of the postprandial metabolism we used a general linear model of repeated measures of each postprandial parameter on different subgroups. We used the total AUC of the different postprandial parameters following the trapezoid rule to assess the magnitude of change during the postprandial state, as in previous works of our group (14). All the analyses were adjusted for potential confounders and *P* < 0.05 was considered to be significant.

RESULTS

Baseline demographic and metabolic characteristics according to dietary pattern are presented in Table 1. No differences between groups were observed.

Table 2 shows the effects of MedDiet and LF diet for the 3-y intervention on postprandial responses of TG, RC, and TRLs-TG according to T2D and non-T2D participants. We observed significant changes in PPL TG in T2D patients with a significant decrease in MedDiet (*P* = 0.006), without significant differences being observed between diets in non-T2D patients (*P*-interaction for Diet × T2D interaction after natural log transformation of the ratio of 3-y AUC over baseline AUC = 0.016). The PPL RC response was similar to PPL TG, with a significant decrease in T2D patients after MedDiet (*P* = 0.022) compared with LF diet, without significant differences in non-T2D patients (*P*-interaction = 0.009). However, the interaction for TRLs-TG did not reach statistical significance (*P* = 0.114).

After 3 y of dietary intervention, we observed, regardless of the type of dietary intervention, an improvement in the PPL response measured as postprandial TG (*P* = 0.025; Supplemental Figure 2A) and TG AUC for the entire group (*P* = 0.016; Supplemental Figure 2B). However, when the analysis was performed separately according to diabetic status, only those patients with T2D showed an improvement in postprandial TG response (*P* < 0.001; Figure 1A) compared with patients without T2D (*P* > 0.05; Figure 1B). Next, we analyzed the effect of the long-term consumption of each of the 2 dietary models. After consumption of the MedDiet, patients with T2D had an improvement in both postprandial TG response (*P* < 0.0003; Figure 2A) and TG AUC (17.3% reduction, *P* = 0.003; Figure 2C) compared with baseline. Conversely, we did not find significant differences over time after consumption of the LF diet (Figure 2B, C). In patients with T2D, the TRLs-TG AUC decreased with both diets, compared with baseline (*P* = 0.001; Figure 3).

TABLE 2Effects of MedDiet and LF diet for 3-y intervention on postprandial responses according to T2D and non-T2D participants¹

		Diet	n	Mean ²	SE	P value ³	P-interaction ⁴
PPL TG	Non-T2D	LF	144	1.106	0.064	0.386	0.016
		MED	172	1.096	0.060		
	T2D	LF	131	1.085	0.051	0.006	
		MED	112	0.931	0.058		
PPL RC	Non-T2D	LF	81	0.977	0.076	0.163	0.009
		MED	98	0.992	0.071		
	T2D	LF	63	1.177	0.080	0.022	
		MED	55	0.953	0.085		
PPL TRLs-TG	Non-T2D	LF	125	0.603	0.042	0.754	0.114
		MED	174	0.627	0.037		
	T2D	LF	61	0.665	0.053	0.059	
		MED	54	0.561	0.056		

¹LF, low fat; MED, Mediterranean; PPL, postprandial lipemia; RC, remnant cholesterol; T2D, type 2 diabetes mellitus; TG, triglycerides; TRLs, triglyceride-rich lipoproteins.

²Mean for AUC 3 y/AUC baseline.

³P value for comparison between MedDiet and LF diet after natural-log-transformation of the ratio of 3-y AUC over baseline AUC.

⁴P-interaction for Diet × T2D interaction after natural-log-transformation of the ratio of 3-y AUC over baseline AUC.

Plasma concentrations of RC, expressed as AUC, improved in patients with T2D at 3-y follow-up ($P = 0.014$), with a higher decrease for the MedDiet compared with the LF diet ($P = 0.04$ and $P = 0.671$, respectively; **Figure 4**).

Therefore, the MedDiet resulted in a more favorable PPL profile by decreasing the TRLs-TG AUC, as well as the TG AUC and the RC AUC, as opposed to the LF diet which only improved the TRLs-TG AUC (**Figure 3**). No significant differences were observed in patients without diabetes for both diets.

During the follow-up only 16 of the 241 patients with T2D started treatment with fibrates or increased the dose during the intervention. Compared with baseline, no significant differences were found in treatment with fibrates at the 3-y follow-up ($\chi^2 P > 0.05$).

DISCUSSION

Our findings demonstrate that a long-term intervention with a MedDiet dietary pattern rich in olive oil improves the PPL in patients with T2D. Similar findings were observed for RC plasma concentrations.

The relevance of the postprandial state as a CVD risk factor is supported by the evidence showing nonfasting plasma TG concentrations as independent predictors of CVD (15). The postprandial state has been associated with increased oxidation and inflammation, which is related to damage to the vascular endothelium (16). Based on the current evidence the presence of an elevated PPL after a FLT suggests a high CVD risk, especially in subjects with T2D. Moreover, age, gender, BMI, and genetic background modulate PPL (17).

Therefore, based on epidemiology, genetics, and biology, TRLs-TG may represent a causal risk factor for CVD and all-cause mortality (18). Thus, it is very important to identify which patients have an elevated PPL (i.e., T2D subjects) and reduce their TRLs-TG concentrations. This also applies to RC,

which is highly correlated with TG but poses a greater risk of being trapped in the intima of the arterial wall and contributing independently to CVD risk (19). Our study demonstrates that the MedDiet induced a significant improvement in these lipid particles: TG, TRLs-TG, and RC, in patients with T2D compared with the LF diet.

Lifestyle intervention is critical for T2D prevention. In this regard, several studies have proven the benefits of the MedDiet compared with a LF diet (20–22). Our findings support that MedDiet improves PPL and TRLs-TG in patients with T2D. It is known that dietary fat has an impact on postprandial TG response (23–25), but we lack evidence about the effects on PPL in patients with T2D. MedDiet, which is associated with high intake of olive oil, leads to the formation of a reduced number of, and larger-size, TRLs-TG particles compared with other fat sources (11). This results in an accelerated postprandial response and a less atherogenic postprandial pattern (26). Our results show an improvement in PPL and a significant reduction in TG AUC with the MedDiet at 3-y follow-up, compared with the LF diet.

Some mechanisms by which the MedDiet improves control of T2D are the improvement in insulin sensitivity (27, 28), glucose homeostasis (29), insulin secretion (23), and endothelial function (24, 25), as well as a reduction in inflammation status (30–32) and adhesion molecules (33–35). Moreover, this research has shown the added benefit of decreasing the PPL response in patients with T2D. An olive oil-rich diet stimulates a faster clearance of postprandial TG as compared to other types of fats (SFA and PUFA). Strong evidence shows that SFA decreases the insulin sensitivity of peripheral tissues, whereas unsaturated fatty acids such as MUFA may counteract this effect (36, 37). Moreover, other studies show how insulin sensitivity and β cell function progressively improve in the postprandial state as the ratio of MUFA to SFA in the diet increases (27). In this context, we have recently demonstrated that patients with liver insulin resistance (liver-IR) showed a higher postprandial response of TG

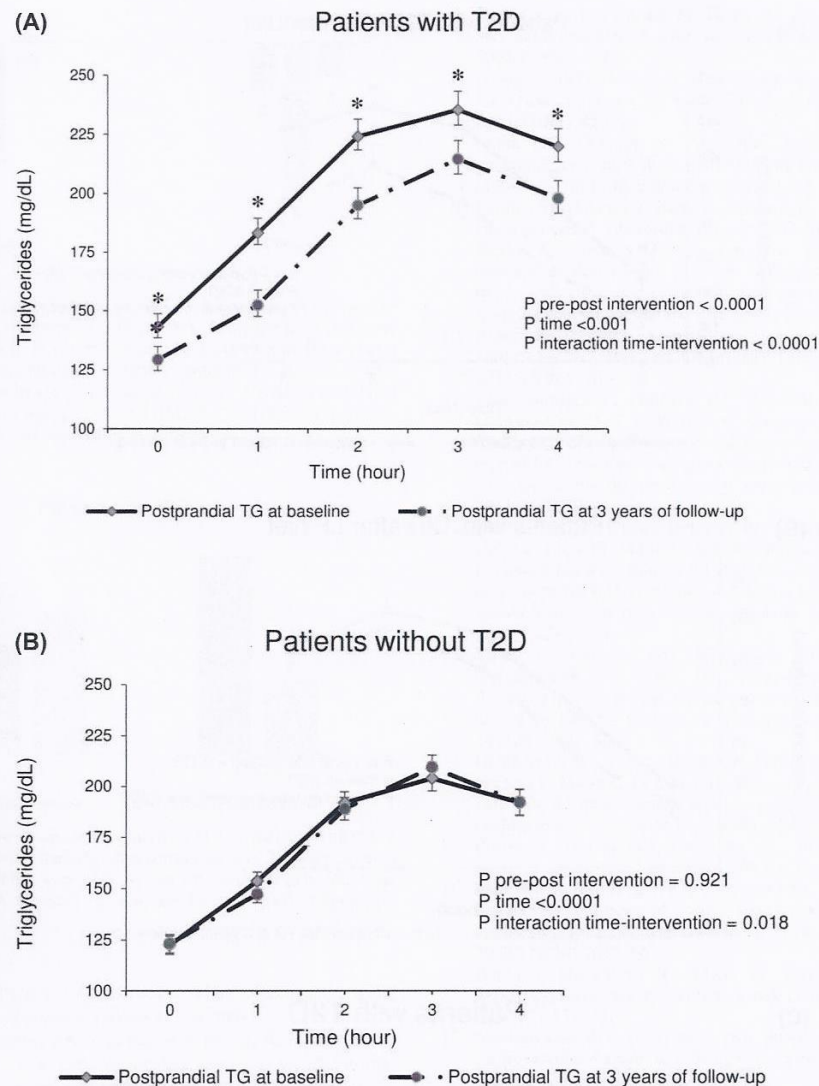


FIGURE 1 Evolution of postprandial triglycerides (TG) according to diabetes status, $n = 557$. (A) Postprandial TG response at baseline and at 3-y follow-up in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D), $n = 241$. (B) Postprandial TG response at baseline and at 3-y follow-up in patients without T2D, $n = 316$. Values are means \pm SDs obtained from the repeated-measures ANOVA for postprandial lipemia. *significant differences ($P < 0.05$).

compared with patients with muscle insulin resistance (muscle-IR) or without any insulin resistance (38). These results suggest that liver-IR appears to be a critical contributing factor for PPL. Consequently, a decrease in PPL could lead to an improvement in IR. Our study has several strengths including the large population size, the measurement of PPL with a dynamic test before and after a long-term dietary intervention, and the analysis of intestinal lipoproteins, among others. A limitation of our work arises from the fact that calculated RC may not be as precise as direct measuring, but it is important to note that it is difficult to create an assay that measures all remnants (39). Thus, to calculate nonfasting RC concentrations as nonfasting total cholesterol minus HDL cholesterol minus LDL cholesterol is an alternative

approach to direct measurement of RC, which has been used in studies of large Danish cohorts (2, 4, 9, 19). Although it is not as precise as directly measuring RC, the advantage of the estimation is that it is inexpensive and can be done with the use of a standard lipid profile.

In conclusion, our findings demonstrate that the long-term consumption of a MedDiet rich in olive oil improves PPL and RC concentrations in patients with T2D. Therefore, this dietary pattern could be a central strategy to improve the PPL response and consequently decrease the CVD risk associated with PPL, especially in T2D patients.

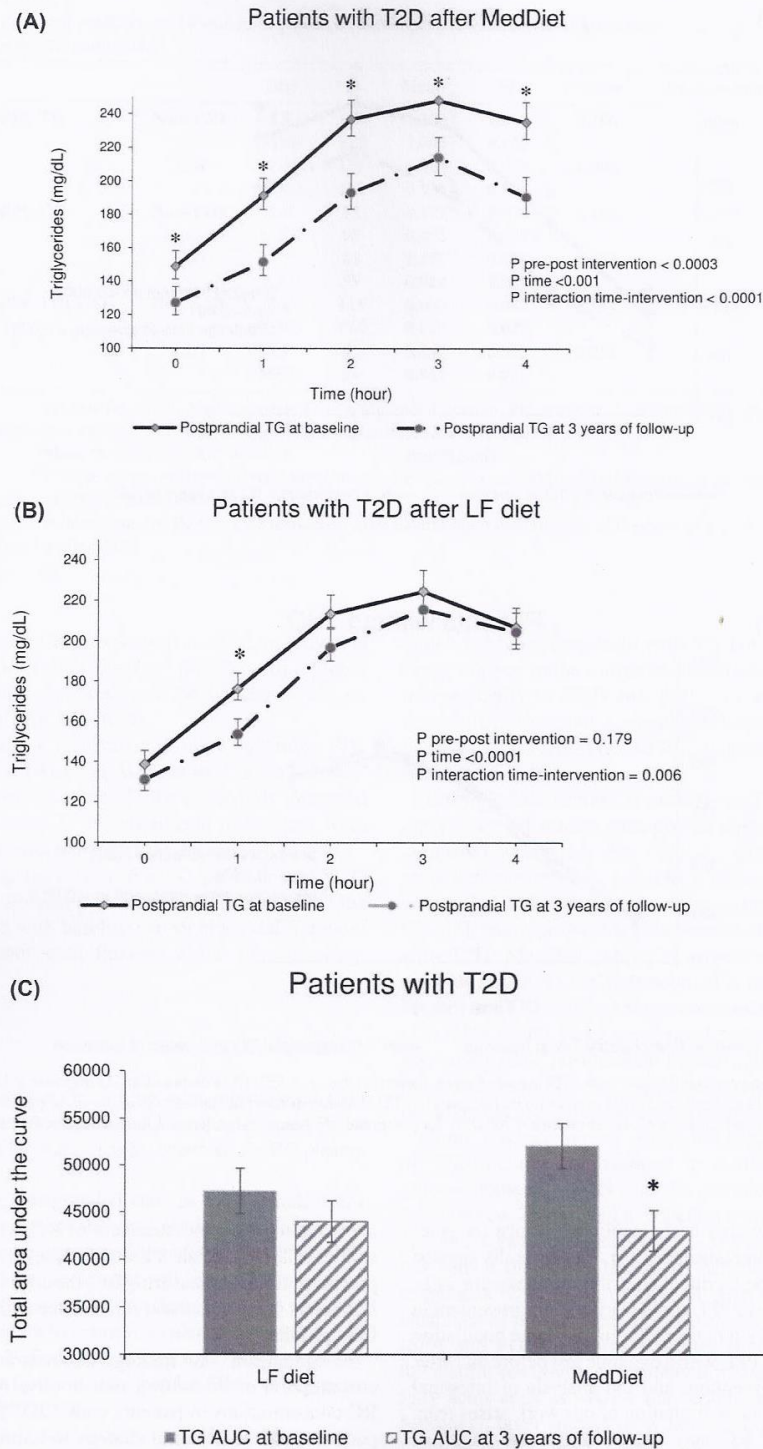


FIGURE 2 Postprandial triglycerides (TG) response in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) after the long-term consumption of 2 dietary patterns, $n = 241$: (A) Mediterranean diet (MedDiet), $n = 111$; (B) low-fat diet (LF diet), $n = 130$. (C) TG AUC at baseline and at 3-y follow-up of LF diet and MedDiet. Values are means \pm SDs obtained from the repeated-measures ANOVA and ANOVA test for postprandial lipemia response and TG AUC, respectively. *significant differences ($P < 0.05$).

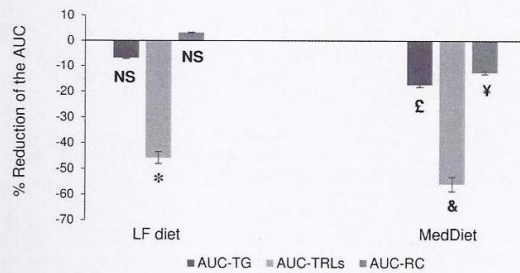


FIGURE 3 Percentage reduction in AUC of different types of lipoproteins [triglyceride-rich lipoproteins (TRLs-TG), triglycerides (TG), and remnant cholesterol (RC)], in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) after the long-term consumption of 2 dietary patterns (LF diet, $n = 130$; MedDiet, $n = 111$). Results are plotted as percentages. Variables calculated using ANOVA adjusted by age, gender, and BMI. * $P = 0.001$. £ $P = 0.003$. & $P = 0.001$. ¥ $P = 0.04$. NS, no significant differences.

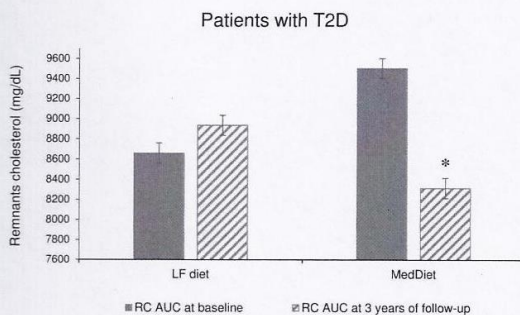


FIGURE 4 Plasma remnant cholesterol (RC) AUC in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) after the long-term consumption of 2 dietary patterns (LF diet, $n = 130$; MedDiet, $n = 111$). Values are means \pm SDs. Variables obtained using ANOVA adjusted by age, gender, and BMI. *significant differences ($P < 0.05$).

We thank the EASP (Escuela Andaluza de Salud Publica), Granada, Spain, which performed the randomization process of this study.

The authors' responsibilities were as follows—BG-M, JL-M, and PP-M: designed the study hypothesis, analyzed the data, and wrote the manuscript; JL-M and PP-M: had primary responsibility for the final content of the manuscript; JMO, FG-D, and MMM: contributed to the editing of the manuscript; BG-M, FG-D, JDT-P, AG-R, RJ-L, AMO-M, EMY-S, and JD-L: conducted the research; JL-M, FG-D, JDT-P, and JD-L: provided essential data; JFA-D and CQL provided statistical review; JL-M and PP-M: designed the research and provided study oversight; and all authors: read and approved the final manuscript. None of the authors reported a conflict of interest related to the study.

REFERENCES

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl 1):S37–42.
- Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008;300(18):2142–52.
- Nakamura A, Monma Y, Kajitani S, Kozu K, Ikeda S, Noda K, Nakajima S, Endo H, Takahashi T, Nozaki E. Different postprandial lipid metabolism and insulin resistance between non-diabetic patients with and without coronary artery disease. *J Cardiol* 2015;66(5):435–44.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298(3):299–308.

- Tushuizen ME, Diamant M, Heine RJ. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2005;81(951):1–6.
- Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Hum Mol Genet* 2014;23(R1):R89–98.
- Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol* 2003;32(1):1–22.
- Fujioka Y, Ishikawa Y. Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis. *J Atheroscler Thromb* 2009;16(3):145–54.
- Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem* 2015;61(3):533–43.
- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2017* abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2017;35(1):5–26.
- Perez-Martinez P, Ordovas JM, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Delgado-Casado N, Cruz-Teno C, Camargo A, Yubero-Serrano EM, Rodriguez F, Perez-Jimenez F et al. Consumption of diets with different type of fat influences triacylglycerols-rich lipoproteins particle number and size during the postprandial state. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(1):39–45.
- Garcia-Rios A, Gomez-Delgado FJ, Garaulet M, Alcalá-Díaz JF, Delgado-Lista J, Marin C, Rangel-Zuniga OA, Rodriguez-Cantalejo F, Gomez-Luna P, Ordovas JM et al. Beneficial effect of CLOCK gene polymorphism rs1801260 in combination with low-fat diet on insulin metabolism in the patients with metabolic syndrome. *Chronobiol Int* 2014;31(3):401–8.
- Mihai C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9(3):271–80.
- Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F, Garcia-Rios A, Fuentes F, Marin C, Gómez-Luna P, Camargo A, Parnell LD, Ordovas JM. ABCA1 gene variants regulate postprandial lipid metabolism in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(5):1051–7.
- Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. Postprandial lipemia as a cardiometabolic risk factor. *Curr Med Res Opin* 2014;30(8):1489–503.
- Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118(20):2047–56.
- Borén J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen M-R. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clinica Chimica Acta* 2014;431:131–42.
- Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 2016;118(4):547–63.
- Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation* 2013;128(12):1298–309.
- Buil-Cosiales P, Irimia P, Berrade N, Garcia-Arellano A, Riverol M, Murie-Fernandez M, Martinez-Vila E, Martinez-Gonzalez MA, Serrano-Martinez M. Carotid intima-media thickness is inversely associated with olive oil consumption. *Atherosclerosis* 2008;196(2):742–8.
- Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Ceriello A et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151(5):306–14.
- Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Aros F et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34(1):14–19.
- Marín C, Miranda JL, Delgado-Lista J, Gómez P, Moreno J, Fuentes F, Bellido C, Pérez-Jiménez F. Efecto de la alimentación mediterránea en la respuesta lipídica posprandial. *Clínica e investigación en arteriosclerosis* 2005;17(4):159–64.

24. Lopez S, Bermudez B, Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJ. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):638–44.
25. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004;23(4):447–56.
26. Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Romero I, Vidal-Puig A, Latre JM, Sanchez E, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care* 2007;30(7):1717–23.
27. Rojo-Martinez G, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Garcia-Almeida JM, Tinahones F, Cardona F, Morcillo S, Garcia-Escobar E, Garcia-Fuentes E, Soriguer F. Dietary fatty acids and insulin secretion: a population-based study. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(10):1195–200.
28. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P, Jimenez Y, Marin C, Gomez P, Fernandez JM, Caballero J, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr* 2008;100(1):159–65.
29. Perez-Jimenez F, Castro P, Lopez-Miranda J, Paz-Rojas E, Blanco A, Lopez-Segura F, Velasco F, Marin C, Fuentes F, Ordovas JM. Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis* 1999;145(2):351–8.
30. Jimenez-Gomez Y, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM, Marin C, Perez-Martinez P, Ruano J, Paniagua JA, Rodriguez F, Egido J, Perez-Jimenez F. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. *Atherosclerosis* 2009;204(2):e70–6.
31. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, Fiol M, Gomez-Gracia E, Lopez-Sabater MC, Vinyoles E et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145(1):1–11.
32. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(12):1440–6.
33. Bellido C, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P, Paz E, Marin C, Gomez P, Moreno JA, Moreno R, Perez-Jimenez F. The Mediterranean and CHO diets decrease VCAM-1 and E-selectin expression induced by modified low-density lipoprotein in HUVECs. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(8):524–30.
34. Bellido C, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM, Perez-Martinez P, Muriana FJ, Martin-Ventura JL, Marin C, Gomez P, Fuentes F, Egido J et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor κ B in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1487–91.
35. Carluccio MA, Massaro M, Bonfrate C, Siculella L, Maffia M, Nicolardi G, Distant A, Storelli C, De Caterina R. Oleic acid inhibits endothelial activation: a direct vascular antiatherogenic mechanism of a nutritional component in the Mediterranean diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(2):220–8.
36. Maedler K, Oberholzer J, Bucher P, Spinas GA, Donath MY. Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic beta-cell turnover and function. *Diabetes* 2003;52(3):726–33.
37. Roche HM. Fatty acids and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc* 2005;64(1):23–9.
38. Leon-Acuna A, Alcalá-Díaz JF, Delgado-Lista J, Torres-Pena JD, Lopez-Moreno J, Camargo A, Garcia-Rios A, Marin C, Gomez-Delgado F, Caballero J et al. Hepatic insulin resistance both in prediabetic and diabetic patients determines postprandial lipoprotein metabolism: from the CORDIOPREV study. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:68.
39. Teik Chye O, Borge GN. Methods to study postprandial lipemia. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9(3):302–8.